

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

512
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement à Paris, le 20 juillet 1920

PAR

Amédée Joseph DEBON

Né à Grenoble, le 22 Avril 1883

Docteur en Médecine du " COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS " (1911)

" COLUMBIA UNIVERSITY " — NEW-YORK CITY — U.S.A.

Docteur en Médecine de l'Université de Paris (1920)

Candidat au Doctorat en Philosophie (Science Pure)

" COLUMBIA UNIVERSITY " — NEW-YORK CITY — U.S.A.

Membre de l' " HOUSE STAFF " du " Mt SINAI HOSPITAL " de New-York City

Médecin Inspecteur des Ecoles Maternelles Françaises de New-York City.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Accidents Cutanés

DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE

Président: M. E. JEANSELMÉ, Professeur

GRENOBLE

IMPRIMERIE NOUVELLE

7, Rue Aristide-Bergès, 7

1920

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACCIDENTS CUTANÉS
DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement à Paris, le 20 Juillet 1920

PAR

Amédée Joseph DEBON

Né à Grenoble, le 22 Avril 1883

Docteur en Médecine du " COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS " (1911)

" COLUMBIA UNIVERSITY " — NEW-YORK CITY — U.S.A.

Docteur en Médecine de l'Université de Paris (1920)

Candidat au Doctorat en Philosophie (Science Pure)

" COLUMBIA UNIVERSITY " — NEW-YORK CITY — U.S.A.

Membre de l' " HOUSE STAFF " du " Mt SINAI HOSPITAL " de New-York City

Médecin Inspecteur des Ecoles Maternelles Françaises de New-York City.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Accidents Cutanés

DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE



Président: M. E. JEANSELME, Professeur

GRENOBLE

IMPRIMERIE NOUVELLE

7, Rue Aristide-Bergès, 7

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER.

PROFESSEURS :

MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	ANDRÉ BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	MARCEL LABBE.
Pathologie médicale	VAQUEZ.
Pathologie chirurgicale	GOSSET.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques....	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	QUÉNU.
	LEJARS.
	HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
	BAR.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.
Clinique oto-rhino-laryngologique	P. SEBILEAU.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALGLAVE.	GUILLAIN.	LOEPER.	ROUSSY.
BRANCA.	HENRI LABBE.	MOCQUOT.	ROUVIERE.
CAMUS.	LAIGNEL-LAVASTINE.	MULON.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	SICARD.
CHAMPY.	LECENE.	OKINCZYC.	TANON.
CHEVASSU.	LEMIERRE.	OMBREDANNE.	TERRIEN.
DESMAREST.	LENORMANT.	RATHERY.	TIFFENEAU.
GOUGEROT.	LEQUEUX.	RETTERER.	VILLARET.
GREGOIRE.	LEREBoullet.	RIBIERRE.	ZIMMERN.
GUENIOT.	LERI.	RICHAUD.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*..... never dissociate the humanitarian
from the scientific point de view.....*

PROFESSEUR T. C. JANEWAY,
COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS,
COLUMBIA UNIVERSITY, NEW-YORK CITY

Conférence sur le DIABÈTE, 1910.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE VÉNÉRÉ

AMÉDÉE LÉON DEBON

ET

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE

*Hommage d'éternelle affection
en reconnaissance de son dévouement
et de son abnégation inaltérables.*

A LA GLOIRE DE

“ COLUMBIA UNIVERSITY ”

NEW-YORK CITY. — U. S. A.

“ ALMA MATER ”.

A MES PARENTS

ET TOUT PARTICULIÈREMENT :

MONSIEUR et MADAME MARIUS BUISSON et sa FAMILLE

MONSIEUR (*in memoriam*) et MADAME JOSEPH BUISSON

MONSIEUR VICTOR BUISSON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
WILLIAM GEORGES MAC CALLUM

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE
AU "COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS"
DE "COLUMBIA UNIVERSITY" — NEW-YORK CITY. — U. S. A.

*Qui a eu la bonté et qui nous
a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de nos travaux
pour l'obtention du Doctorat en
Philosophie de "COLUMBIA
UNIVERSITY".*

*Hommage de reconnaissance
et de respectueuse admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANSELME

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITQUES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN A L'HOPITAL SAINT-LOUIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette thèse.*

AUX MÉDECINS ET CHIRURGIENS
DES ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

En témoignage de notre profonde gratitude et de notre attachement pour l'accueil plein de cordialité, de sollicitude et de dévouement que nous avons toujours rencontré auprès d'eux.

En témoignage également de notre admiration pour leur conscience professionnelle et pour leur dévouement à l'Humanité.

A MES MAÎTRES
DU " COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS "
DE " COLUMBIA UNIVERSITY ", NEW-YORK CITY.
U. S. A.

ET TOUT PARTICULIÈREMENT À MESSIEURS :

- LE PROFESSEUR JOSEPH A. BLAKE (Chirurgie);
- LE PROFESSEUR GEORGES E. BREWER (Chirurgie);
- LE PROFESSEUR EDWIN B. CRAGIN (Obstétrique);
- LE PROFESSEUR EVAN M. EVANS (Médecine);
- LE PROFESSEUR WILLIAM J. GIES (Chimie biologique);
- LE PROFESSEUR EMMET HOLT (Maladies infantiles, Pédiatrie);
- LE PROFESSEUR GEORGES S. HUNTINGTON (Anatomie);

- LE PROFESSEUR THÉODORE C. JANEWAY (Médecine);
LE PROFESSEUR SAMUEL W. LAMBERT (Thérapeutique);
LE PROFESSEUR WILLIAM G. MAC CALLUM (Pathologie);
LE PROFESSEUR H. VON W. SCHULTE (Anatomie).
LE PROFESSEUR KARL M. VOGEL (Pathologie clinique);
LE PROFESSEUR ROYAL WHITMAN (Chirurgie orthopédique);
LE PROFESSEUR FRANCIS G. WOOD (Pathologie clinique);
LE DOCTEUR WILLIAM DARRACH (Chirurgie);
LE DOCTEUR SIGMUND EPSTEIN (Chirurgie);
LE DOCTEUR OLIVER S. STRONG (Anatomie microscopique du Système nerveux);
LE DOCTEUR JOHN C. VAUGHAN (Chirurgie);
LE DOCTEUR PERCY H. WILLIAMS (Gynécologie);

*Hommage de gratitude et
d'admiration.*

A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION
DU " COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS "
DE " COLUMBIA UNIVERSITY "
NEW-YORK CITY. — U. S. A.
CLASSE : 1907-1911

*Inoubliables souvenirs d'affec-
tueuse amitié.*

A MES MAITRES DANS MON SERVICE HOSPITALIER :

“ M^t SINAI HOSPITAL ”. — 1^{er} SERVICE DE CHIRURGIE
5th AVENUE, NEW-YORK CITY. — U. S. A.

LE DOCTEUR S. S. GOLDWATER, Directeur de
l'Hôpital ;

LE DOCTEUR ARPAD G. GERSTER, Chirurgien en
Chef ;

LE DOCTEUR ALBERT ASHTON BERG, Chirurgien
“ Signor ” ;

LE DOCTEUR ALEXIS MOSCHOWITZ, Chirurgien
“ Signor ” ;

LE DOCTEUR MARTIN W. WARE, Chirurgien “ Junior ” ;

ET A TOUS MES CAMARADES INTERNES
ET EXTERNES

En témoignage de notre reconnaissance pour leur dévouement et pour l'intérêt qu'ils nous ont si généreusement témoigné pendant toute la durée du Service Hospitalier.

A MISS ALENA LOSEE

INFIRMIÈRE DIPLOMÉE (PURPLE SEAL) DU “ M^t SINAI HOSPITAL ”
NEW-YORK CITY. — U. S. A.

Dont le noble caractère et la collaboration si intelligente et si patiemment dévouée nous ont été l'aide la plus inestimable du début de notre carrière.

Faible hommage d'affectueuse amitié et d'inoubliable reconnaissance.

A MESSIEURS

LE PROFESSEUR FRÉDÉRIC BIERHOFF

ET

LE DOCTEUR LEO MICHEL

*Hommage de gratitude pour
leurs précieux et dévoués ensei-
gnements en Clinique Génito-
Urinaire au " WEST SIDE
GERMAN DISPENSARY " de
New-York City.*

A MESSIEURS

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. RICHAUD ;

*Qui nous a montré ce que
peut un grand cœur au service
d'un grand talent.*

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. MOUNEYRAT ;

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GOUGEROT ;

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NICOLAS, DE LYON ;

LE DOCTEUR MASSIA, DE LYON ;

LE DOCTEUR LOUIS FOURNIER, de l'Hôpital Cochin ;

*En témoignage de respec-
tueuse admiration et en remer-
ciement de la documentation
qu'ils nous ont si généreusement
facilitée.*

A MESSIEURS

LE PROFESSEUR PERRIOL

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE GRENOBLE (FRANCE)

ET

LE DOCTEUR EDMUND GROS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDECIN-CHEF DE L'HOPITAL AMÉRICAIN DE PARIS

*Hommage de respectueuse
reconnaissance pour leur bonté
à notre égard.*

A MADAME B. CHAVIGNY

ET

A MON AMI ROLAND CHAVIGNY, SON FILS,

DÉCÉDÉ A BOURG-LA-REINE (SEINE)

*La plus pure et la plus
sincère de nos amitiés de jeunesse.*

A MES AMIS DE FRANCE ET D'AMÉRIQUE
ET PARTICULIÈREMENT A :

(France)

MONSIEUR ET MADAME AUGUSTIN et leur famille ;
LE CAPITAINE ET MADAME EMILE BRUNEL et leur
famille ;

MONSIEUR ET MADAME PAUL CARRIÈRE et leur famille ;

*« Une grande reconnaissance
« emporte avec soy beaucoup de
« goût et d'amitié pour la per-
« sonne qui nous oblige. »*

LA BRUYÈRE.

MONSIEUR ET MADAME J.-L. CHASTANET ;
MAÎTRE EDOUARD DUMOLARD ;
MONSIEUR RAOUL FAURE ;
MONSIEUR JEAN FÉLIX ;
LE DOCTEUR FINET ;
LE DOCTEUR HENRY GUIBERT ;
MONSIEUR ET MADAME ANTONIN MARTINE ;
MAÎTRE LÉVY OULMANN ;
MONSIEUR CHARLES POURQUET ;
MONSIEUR MARCÉ DE LA ROCHETTE ;
MAÎTRE PAUL ROYER ;
MONSIEUR ET MADAME EMILE SIBEUD et leur famille ;
MONSIEUR ET MADAME PIERRE SORREL ;

(Amérique)

MR. ET MRS. D. V. BAZINET et leur famille ;
MISS ROSE BERG ;
MISS MAUDE BURNSIDE ;
MRS. VICTOR CUMNOCK ;
MR. ET MRS. WILLIAM B. DUDLEY et leur famille ;
MISS FANNY DUDLEY ;
MR. (*in memoriam*) ET MRS. S. W. EHRICH et sa
famille ;
MR. ET MRS. EMMANUEL EPSTEIN (*in memoriam*) ;
MRS. LUCILE EVERART ;
MR. ET MRS. LOUIS GAITS ;
REVEREND DR. ET MRS. C. L. GOODELL et leur
famille ;
MR. HARRY L. GUGGENHEIM ;
MRS. GERTRUDE HATCH ;
MR. ET MRS. ANTON P. HODENPYL ;
MRS. MILDRED JAMES ;
MR. ET MRS. JACKSON H. KELLEY ;
MISS MAY KRAEMER ;
DR. GEORGES MAURER ;
MRS. JESSICA DE MERCADO ;
DR. ET MRS. CHARLES H. MOAK ;
DR. EDWARD C. PERKINS, Missionnaire en Chine ;
MR. ET MRS. HARRY S. POTTER ;
MRS. H. RICE ;

MR. (*in memoriam*) AND MRS. I. RICE ;
MR. ET MRS. S. RICE ;
MRS. JEANNE ROMERO SCHMEER ;
MISS HERMIONE SILVERMAN ;
RÉVÉREND DR. ET MRS. W. MERLE SMITH ;
DR. S. DE SOLA ;
MR. ET MRS. MARCUS STINE.

IN MEMORIAM

Tout passe

INTRODUCTION

Quand nous avons voulu commencer la préparation de notre thèse inaugurale, nous avons cherché un sujet chirurgical qui fut en rapport avec nos efforts antérieurs et nos goûts personnels.

Avec tristesse, nous avons constaté combien fermés sont les services de chirurgie et combien jalousement les observations sont conservées à l'abri de toute exploration étrangère.

Nous aurions pu, il est vrai, retrouver dans les dossiers de notre clientèle particulière de New-York, des observations et des sujets véritablement intéressants.

Malheureusement le grand deuil est passé sur la terre ! peut-être encore plus sur nous que sur les autres, et nos documents se sont éparpillés au souffle aveugle de la guerre.

Nous avons donc renoncé à la thèse chirurgicale et nous avons choisi ce sujet.

* * *

C'est de passage à Lyon, que nous avons rencontré le Docteur MASSIA et c'est à lui que nous devons l'idée de ce travail.

Disons de suite toute notre gratitude à M. le Professeur NICOLAS, à son chef de clinique le Docteur MASSIA et au Docteur LACASSAGNE pour l'accueil qu'ils nous ont fait à leur Clinique de Dermatologie de l'Hôpital Saint-Pothin. Nous devons d'ailleurs les mêmes remerciements et la même gratitude à tous les membres de l'Ecole de Médecine de Lyon car nous n'avons rencontré auprès d'eux que la plus grande bienveillance et le dévouement le plus désintéressé pendant le court séjour que nous avons fait en cette ville au début de cette année.

Le sujet : ACCIDENTS CUTANÉS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE, nous surprit d'abord. Il nous surprit d'autant plus qu'il ne nous était jamais venu à l'esprit d'écrire une thèse de spécialité.

Mais, après avoir réfléchi, nous sommes rapidement arrivés à cette conclusion, que la Syphilis n'est pas seulement une spécialité; qu'en réalité, elle appartient à toutes les branches de la clinique: aussi bien à la Pathologie interne qu'à la Dermatologie, aussi bien à la Pathologie externe qu'à la Vénérologie.

Au même titre (hélas!) que la Tuberculose c'est un sujet que personne ne peut se dispenser de posséder à fond, et nous nous sommes mis au travail.

Immédiatement nous fûmes stimulés en voyant la difficulté dont ce sujet est imprégné et — rajeunis en quelque sorte — nous avons retrouvé des problèmes toujours discutés, pour lesquels nous avons déjà combattu avant guerre: Question de l'eau plombifère; Doses massives au début; Excision du chancre, etc...

Et c'est ainsi que nous nous sommes attachés aux ACCIDENTS CUTANÉS DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE dans lesquels nous avons trouvé un sujet d'intérêt sans cesse grandissant.

* * *

Malheureusement le temps nous presse et des besoins matériels nous obligent à terminer rapidement le triste chapitre de notre existence que furent ces six dernières années.

Nous le regrettons amèrement.

Nous le regrettons d'autant plus que nous avons le sentiment très net de notre responsabilité morale vis-à-vis de « COLUMBIA UNIVERSITY » de New-York à qui nous devons tout ce que nous pouvons valoir et où nous avons passé de 1907 à 1911 (Doctorat en Médecine) et de 1912 à 1914 (Préparation du Doctorat en Philosophie) les plus heureuses, les plus tranquilles, les plus belles années de notre existence entière.

Que ceux qui ont conçu et édifié cette Institution magnifique soient bénis pour le service qu'ils ont rendu à l'Humanité!

Que ceux qui la dirigent avec tant d'intelligence et de dévouement soient bénis pour les services qu'ils rendent à l'avancement scientifique du monde!

Que ceux, enfin, qui sont le corps enseignant de cette Université, surtout les Maîtres, Professeurs, Professeurs adjoints et Répétiteurs du « College of Physicians and Surgeons » soient bénis pour l'attachement paternel, pour le dévouement désintéressé qu'ils témoignent à leurs élèves dès leur première année d'études.

« HAIL COLUMBIA! »

Nous regrettons donc de n'avoir pu, faute de temps, faire un travail à la fois plus étendu et plus serré, plus complet

et plus fouillé qui fut un tribut digne de notre « ALMA MATER ».

Nous pouvons cependant dire que nous travaillons actuellement à une œuvre importante qui nous a été inspirée par M. le Professeur ADAMI, de Montréal, et qui sera, en anglais, la thèse principale de notre doctorat en philosophie de « COLUMBIA UNIVERSITY » : « Contribution à l'Etude et à la Classification embryologique des tumeurs du testicule ».

* * *

On nous reprochera sans doute d'avoir été par trop spéculatif dans certains des passages de ce travail.

Effectivement, nous l'avons nous-mêmes remarqué et cependant nous n'avons pas cru devoir céder à la pensée de supprimer tout ce dont nous ne pouvions offrir la preuve scientifique.

Nous avons pensé, et nous croyons être en accord intime avec la logique, que pour démontrer quelque chose en Sciences on doit d'abord constater les faits, les comparer, puis déduire ; concevoir et enfin vérifier.

C'est en suivant cette méthode de déduction et d'inférence que nous sommes parvenus, en 1912, à concevoir l'excision du chancre comme nous l'exposons et que nous l'avons souvent pratiquée avec un réel succès.

Par les mêmes moyens, nous avons édifié la théorie de la cellule hépatique et de l'élimination des Arsénos qui nous sont personnelles.

D'ailleurs, le processus est le même, dans toutes les sciences appliquées.

Quel architecte, en effet, a jamais commencé la cons-

truction d'un édifice sans d'abord en projeter les plans, sans d'abord en dessiner les perspectives ?

* * *

Deux choses nous ont rendu la moisson difficile et sont regrettables à notre avis. Nous ne ferons que les mentionner.

La première c'est, dans presque tous les services, la qualité mauvaise des observations où le fait brut est mentionné sans détails, en langage télégraphique. On retrouvera ce caractère dans quelques unes des observations dont nous n'avons pas retouché le texte.

La deuxième c'est la difficulté d'obtenir la communication des notes sur les Accidents qui surviennent à la suite des Arsénos.

Il n'y a vraiment qu'au Dispensaire Alfred FOURNIER, dans le service du Docteur GRENET, auquel nous sommes particulièrement reconnaissants, où l'on nous a mis tous les dossiers entre les mains et où nous avons pu réellement faire des recherches. La méthode du Docteur GRENET nous semble la bonne car, et c'est une idée qui nous est chère depuis fort longtemps, l'Hôpital qui n'est fait que pour soigner les malades manque son but : l'Hôpital doit, au même titre et en même temps, être une grande Ecole Scientifique où *tous* les praticiens doivent pouvoir s'instruire ou s'entretenir dans leurs connaissances.

On nous permettra de le dire en réponse à un jeune chimiste de l'Hôpital Saint-Louis de Paris. A une remarque que nous lui faisons, très amicalement d'ailleurs, ce matin même sur la difficulté d'obtenir des observations, il nous répondit : « Ah !... que voulez-vous ? Vous venez demander des cas dans des services où vous n'êtes même pas connu ! »

Nous laisserons là sans commentaire cette disposition particulière de l'esprit scientifique et nous nous contenterons de dire que nous ne l'admettons pas.

Une autre raison encore qui fait que les cas sont difficiles à obtenir est que, dans certains services, on n'ose pas avouer les Accidents consécutifs aux Arsénos. C'est ainsi que les Directeurs d'un grand service de Syphiligraphie de Paris qui possède 12.000 dossiers et qui nous ont d'ailleurs reçu d'une façon charmante, ne nous ont communiqué que *quatre* (!) de ces dossiers.

« Nous ne voudrions pas, me dirent-ils, que l'on croie qu'il n'y a que chez nous que l'on a des accidents. »

Ceci provient d'une persistance subconsciente de l'idée qui hanta les esprits en 1911 que l'Accident provient d'une faute de technique. Ce que nous savons bien personnellement, c'est que la technique de l'administration des Arsénos n'a rien à voir avec les accidents en général. Nous le démontrerons dans le cours de ce travail.

Toutes ces réticences font donc que les idées que nous exprimons et les chiffres que nous fournissons au paragraphe du pourcentage (III. — 9°) ne doivent pas être acceptés sans réserves.

*
* * *

Voici comment nous avons conçu la division de notre plan :

I^{re} Partie. — Nous ferons rapidement un exposé de la question et une énumération des accidents observés, en éliminant les phénomènes d'Hexheimer.

II^e Partie. — Elle comprendra deux subdivisions :

D'abord les phénomènes locaux sur lesquels nous serons très brefs.

Ensuite les phénomènes cutanés éloignés ou généraux sur lesquels nous nous étendrons plus longuement.

Ici nous éprouvons la nécessité de nous expliquer sur la classification que nous avons adoptée.

Pour étudier des faits objectifs, quels qu'ils soient, il est indispensable de les présenter dans un ordre qui dépendra de leurs caractères communs, de leurs caractères différents, de leur fréquence ou de leur rareté.

Mais nous savons, par expérience, combien sont défectueuses toutes les classifications qui nous ont été offertes pendant nos études universitaires et celle que nous employons ici, à le défaut de toutes les classifications, à savoir : que certains cas ne rentrent pas rigoureusement dans les cadres de cette classification.

C'est ainsi que le Zona que nous incorporons sous l'accolade des « Lésions humides » est, à son début, une lésion sèche.

De même un nombre relativement considérable d'Erythrodermies deviennent humides, tendant à se rapprocher du Pemphigus foliacé, alors que nous les avons classées sous la division « Lésions sèches ».

Une classification semblable en Lésions sèches et Lésions humides, est de nature à faire renaître ces querelles anciennes qui, jadis, ont divisé les Dermatologistes à la période de la Dartre sèche et de la Dartre humide.

Nous espérons que prévoir l'accident sera le prévenir, car, nous tenons à le souligner, aucune raison particulière ne nous incite à adopter cette classification plutôt qu'une autre.

Nous aurions, tout aussi bien, pu ranger les phénomènes

cutanés imputables aux Arsénos par ordre alphabétique ou par ordre de fréquence mais, d'une part, notre classification nous semble plus commode, et, d'autre part, nous n'avons trouvé, dans nos recherches, aucune statistique étendue permettant d'établir, même approximativement, la fréquence relative des accidents dus aux Arsénos.

Nous avons pensé établir la classification par statistique, mais nous devons dire que si les cas d'accidents sont fréquents, les observations que l'on trouve dans les services sont des plus sommaires. Nous en reparlerons ailleurs.

D'un autre côté, comme nous l'avons dit, nous sommes trop pressé pour entreprendre ce travail de longue haleine.

III^e Partie. — Nous traiterons ici des données étiologiques et nous envisagerons en premier lieu le Médicament.

Nous étudierons sous le nom général de « Arséno » tous les corps qui sont employés dans le traitement de la syphilis, dont l'efficacité a été démontrée et qui sont entrés définitivement dans la série des médicaments qui resteront :

1° Le Chlorydrate de Dioxydiaminoarsénobenzène, que nous appellerons dans le cours de ce travail « Arsénobenzène ».

Nous ne ferons que mentionner les divers noms qui indiquent une propriété comme Arsphénamine (américaine) ou une marque de fabrique comme « Salvarsan » (allemande) ou encore une découverte comme 606 (Ehrlich) et nous n'emploierons respectivement ces synonymes que lorsqu'il sera dans notre pensée de bien spécifier la propriété, la marque de fabrique ou la découverte dont nous venons de parler.

2° Le Dioxydiaminoarsénobenzène monométhylène sulfoxylylate de soude.

Nous l'appellerons « Novarsénobenzène ».

Ce produit est encore appelé : Neoarsphénamine (américain), Néosalvarsan (allemand), 914 (Ehrlich).

3° Le Tétraoxydiphosphotétraaminodiarsénobenzène disodique, découvert par M. MOUNEYRAT, qui l'a appelé « Galyl » ou 1116. Nous emploierons le terme « Galyl ».

4° Le Sulfate de Dioxydiaminoarsénobenzénate de brome d'argent et d'antimonyle découvert et appelé 102 ou Luargol par DANYSZ.

Nous nous servirons du nom « Luargol ».

5° Le Monométhylsulfonate de Diaminodioxyparaarsénobenzène auquel M. LEHNHOFF-WYLD a donné le nom de « Sulfarsenol ». C'est cette dernière dénomination que nous emploierons.

Ce médicament n'est pas encore entré dans la médication journalière. Nous le discuterons à la place que nous avons indiquée dans notre plan.

Qu'il nous soit permis d'ouvrir ici une parenthèse et de dire que nous regrettons de trouver aussi souvent dans la littérature médicale française le mot « *Arsénobenzol* ».

Si nous consultons, en effet, la très grande majorité des traités classiques de chimie soit français, soit anglais, soit américains, nous ne rencontrons nulle part « *Arsénobenzol* ».

Dans tous ces livres, seule la dénomination « *Arsénobenzène* » se trouve employée.

Par contre, ouvrons-nous les ouvrages de chimie de langue allemande nous ne trouvons plus que la dénomination « *Arsénobenzol* ».

Nous croyons être dans la vérité et dans le sentiment scientifique en employant la désinence franco-anglo-améri-

caine « *Arsénobenzène* » et en bannissant de notre littérature l'expression « *Arsénobenzol* ».

Nous serions encore beaucoup plus près de la généralisation scientifique parfaite en employant, pour les dérivés Arsénicaux antisypilitiques qui renferment dans leur molécule le groupement fonctionnel :



tels que l'Arsénobenzène, le Novarsénobenzène, le Galyl, le Luargol, le Sulfarsénol, la dénomination caractéristique de « *Arséno* ».

Les Arsénos sont des corps qui présentent dans leur charpente moléculaire l'arrangement suivant :

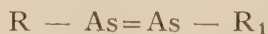


Il n'est pas besoin d'avoir de profondes connaissances chimiques pour réaliser, au premier coup d'œil, qu'aux valences libres des deux extrémités de la chaîne peuvent s'attacher des radicaux R et R₁.

Or, deux cas peuvent se présenter :

Ou R et R₁ sont identiques : R=R₁ ; ou alors R et R₁ sont différents : $R \begin{matrix} > \\ < \end{matrix} R_1$.

La dénomination Arséno englobe donc tous les corps que l'on désigne aujourd'hui sous le nom d'Arsénobenzènes mais elle a l'avantage de laisser, d'autre part, le champ libre pour les nouveaux dérivés du groupement fonctionnel — As=As — que l'on pourra découvrir :



Ces nouveaux dérivés renfermeront donc le groupement Arséno, mais, les groupes R et R₁ pourront être des groupements différents des groupements benzéniques, c'est-à-

dire, par exemple, des groupements naphthaléniques, pyridiques, quinoléiques ou des groupements appartenant à la série grasse tels que les groupements méthyliques, éthyliques, etc., etc...

Conserver l'expression « Arsénobenzène » c'est donc, d'avance, exclure du groupe tout composé arsénical dont les R et R₁ seraient autre chose que des chaînes cycliques de Benzènes.

C'est ce raisonnement scientifique et non une mode d'abréviation moderniste qui nous a amené à employer le mot « ARSÉNO ».

Continuant l'exposé de notre plan, nous passerons successivement en revue: la Voie et la Méthode employées, le Rapprochement des injections, la Question épidémique et des séries, le Rapport avec un premier accident cutané, le Rapport avec d'autres accidents (nerveux, etc...), le Rapport avec la présence antérieure de lésions cutanées, la Question du pourcentage.

IV^e Partie. — Est celle qui nous semble la plus importante.

Nous y discuterons de la Pathogénie et nous terminerons enfin par quelques considérations sur l'Evolution, le Prognostic, le Diagnostic et le Traitement.

Nous tirerons enfin des Conclusions et nous donnerons la Bibliographie.

* * *

Voici, d'ailleurs, un Résumé qui expose clairement le plan de notre travail et qui en même temps servira de Table des Matières:

Pages :

17

I. — EXPOSÉ DE LA QUESTION :

Pas de travail d'ensemble actuellement.

Enumération rapide des accidents observés.

Éliminer les phénomènes d'Herxheimer.

20

II. — CLASSIFICATION ET DESCRIPTION DES PHÉNOMÈNES OBSERVÉS :

20 1° PHÉNOMÈNES LOCAUX.

a) *Phénomènes par faute de technique.*

b) — *localisés au bras.*

23 2° PHÉNOMÈNES SURVENANT EN UNE PLACE QUELCONQUE DES TÉGUMENTS.

23 a) *Accidents survenant chez des porteurs d'autres affec-
tions dermatologiques, traités pour syphilis conco-
mitante ou pour leur lésion initiale.*

24 b) *Accidents dans le cours du traitement de la syphilis
les plus fréquents et les plus connus.*

Nous les diviserons en :

25 x) LÉSIONS SÈCHES.

25	PRURIT SIMPLE.....	} les plus rares.
26	MÉLANODERMIE	
29	PURPURA	
33	OEDÈMES	

Pages :

35	LÉSIONS DES PHANÈRES.....	} les plus fréquentes.
36	ERUPTIONS ÉRYTHÉMATEUSES.....	
43	Erythèmes scarlatiniformes.....	
45	— rubéoriformes	
46	— maculeux	
48	ERUPTIONS ORTIÉES.....	
48	Erythèmes urticariens.....	
50	ERUPTIONS DIVERSES.....	
50	Erythèmes papuleux.....	
50	— polymorphes	
51	— nouveux	
52	ERYTHRODERMIES	

65 γ) LÉSIONS HUMIDES.

65	HERPÈS	} les plus rares.
68	ZONA	
72	DERMITES ECZÉMATIFORMES	} les plus fréquentes.
73	FORMES BULLEUSES.....	
75	PEMPHIGUS FOLIACÉ.....	

77 z) FORMES RARES.

77	KÉRATODERMIES ET CANCER ARSENICAL.
79	ULCÉRATIONS MUQUEUSES ET STOMATITES ULCÉREUSES.

80 III. — DONNÉES ÉTIOLOGIQUES :

Nombreux facteurs à considérer :

80 I. MÉDICAMENT :

Arsénobenzène, Salvarsan, 606, Arsphénamine.

Pages :

Novarsénobenzène, Néosalvarsan, 914, Néoarsphénamine.

Galyl, 1116.

Luargol, 102.

Sulfarsénol.

Discuter leurs relations, leur importance, leurs indications.

90 2. VOIE EMPLOYÉE :

Buccale, Sous-Cutanée, Intramusculaire, Rectale, Veineuse, Intrarachidienne.

92 3. MÉTHODE EMPLOYÉE :

92 *Concentration.*

95 *Doses.*

96 4. RAPPROCHEMENT DES INJECTIONS :

Semble important.

97 5. QUESTION ÉPIDÉMIQUE ET DES SÉRIES :

Toxicité de certains échantillons.

102 6. RAPPORT AVEC UN PREMIER ACCIDENT CUTANÉ :

Se méfier pour la suite.

106 7. RAPPORTS AVEC AUTRES ACCIDENTS :

Nerveux, etc..

107 8. RAPPORT AVEC PRÉSENCE DE LÉSIONS CUTANÉES :

Syphilitique ou autres.

108 9. QUESTION DU POURCENTAGE :

109 *Statistique.*

Pages :

111

IV. — PATHOGÉNIE :

Comment expliquer ces accidents?

112 1° PRODUITS SEPTIQUES OU TOXIQUES INJECTÉS AVEC LE MÉDICAMENT.

*Question de l'eau. Verres au plomb. Bactéries vivantes.
Cadavres de bactéries.*

119 2° RÉVEIL D'INFECTIONS LATENTES.

120 3° EN RÉALITÉ NOUS SEMBLANT DES ACCIDENTS D'INTOXICATION ARSENICALE.

122 a) *Comparaison des accidents provoqués par les Arsénos avec ceux de l'intoxication arsenicale très superposables.*

124 b) *Introduction d'une quantité considérable d'arsenic.*

125 c) *Observations de Sicard et Roger qui établissent à 12 grammes le chiffre à partir duquel surviennent les accidents... semblant bien toxiques.*

126 Mais pourquoi avec des doses non toxiques, certains malades ont-ils des accidents?

Les explications sont peu satisfaisantes.

126 a) *Idiosyncrasie. N'explique rien. Critique de la théorie.*

128 b) *Anaphylaxie. Ne peut s'appliquer aux Arsénos. Critique de la théorie.*

130 c) *Phénomènes chimiques. Sont dus à un composé toxique.*

Soit que chez certains malades le foie soit en défaut...

141 d) *Soit enfin par le phénomène de l'accumulation assez vraisemblable; le rein est responsable.*

Pages :

- 150 e) *En dernière analyse, considérer la peau comme éliminateur d'un composé toxique d'arsenic.*

Terminer par quelques considérations sur :

- 151 1. EVOLUTION.
152 2. PRONOSTIC.
153 3. DIAGNOSTIC.
156 4. TRAITEMENT.
169 5. OBSERVATIONS CLINIQUES.

Enfin :

- 203 6. CONCLUSIONS.
207 7. BIBLIOGRAPHIE.

* * *

Alors que nous avons presque terminé la mise en ordre des documents que nous possédions, une Thèse intitulée « *Les Accidents Cutanés des Arsénobenzènes* », a été présentée devant la Faculté de Médecine de Paris, le 18 mai 1920, par M. BOUTELIER.

Fallait-il suspendre la poursuite de ce travail et recommencer de nouvelles recherches dans une direction différente ? Nous n'avons pas cru nécessaire de le faire et notre plan a subsisté intégralement tel que nous l'avions tout d'abord conçu.

Nous avons simplement modifié notre titre qui, à l'exception du mot « Arséno » était absolument identique, pensant que nos conclusions, confirmant ou infirmant celles de notre confrère, pourraient ainsi faire œuvre utile.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACCIDENTS CUTANÉS
DE L'ARSÉNOTHÉRAPIE

I. — EXPOSÉ DE LA QUESTION ⁽¹⁾

Comme nous l'avons dit dans notre introduction il n'existait aucun travail d'ensemble quand nous avons commencé la préparation de notre Thèse inaugurale.

Cependant, le nombre des Accidents Cutanés rapportés dans les revues et les journaux médicaux était considérable et chaque jour les voyait augmenter au fur et à mesure que la médication arsénoïque était employée sur une plus grande échelle.

C'était une lacune dans la littérature scientifique et cette lacune s'accuse davantage encore si nous énumérons rapidement les accidents qu'il est possible d'observer.

Nous resterons naturellement dans le cadre limité de notre titre et nous ne nous occuperons ici que des phénomènes muqueux et cutanés.

Toute une gamme de phénomènes cutanés et d'accidents

(1) Les observations cliniques que nous avons pu réunir sont classées dans un chapitre spécial que l'on pourra consulter à la page 169.

généraux, depuis le simple prurit jusqu'à la mort, peuvent survenir à la suite d'une administration d'Arséno.

Les accidents locaux d'abord, par faute de technique, qui ne sont pas, à proprement parler, dus à la toxicité du médicament : Abscesses et Phlegmons avec Ulcérations consécutives plus ou moins considérables. Nous n'en dirons que quelques mots.

Puis les accidents localisés au bras dans lequel l'injection a été faite et qui, par conséquent, quand ils ne relèvent pas d'une faute de technique semblent bien imputables au composé arsénical : Erythèmes locaux autour du point d'injection ; petites Nodosités et petits Kystes. Ici encore, l'importance de ces lésions est des plus relative.

Autrement importantes et significatives sont les manifestations à distance ou généralisées des Arsénos.

Le Prurit simple, la Mélanodermie, le Purpura, les Œdèmes, sont les rares lésions sèches. Puis, plus fréquentes : les Eruptions érythémateuses, Erythèmes scarlatiniformes, rubéoliformes, maculeux, urticariens, papuleux, polymorphes, noueux ; et enfin les Erythrodermies.

Comme lésions humides ce sont d'abord les plus rares : l'Herpès et le Zona. Puis, les plus fréquentes : les Dermites eczématiformes, les Formes bulleuses et le Pemphigus foliacé.

Parmi les formes exceptionnelles, enfin nous devons mentionner : les Kératodermies, les Ulcérations muqueuses et les Stomatites ulcéreuses.

Avant d'entrer dans l'étude du chapitre II nous croyons utile de parler tout d'abord des Phénomènes de Jarisch-Herxheimer afin de les éliminer de notre étude.

Au début du traitement de la Syphilis par les Arsénos, surtout pendant la période secondaire, et principalement

pendant la roséole, il se produit une recrudescence inflammatoire des lésions syphilitiques accompagnée d'une aggravation des symptômes généraux.

Cette réaction n'est d'ailleurs pas particulière aux Arsénos car elle était déjà connue du temps du Mercure et des composés mercuriels avant l'introduction en thérapeutique des nouveaux médicaments antisypilitiques. Bien plus, elle n'est pas spéciale à la Syphilis et des phénomènes analogues se produisent dans le cours du traitement de certaines maladies; on sait, en effet, combien fréquentes sont les réactions locales sous forme de poussées congestives qui suivent l'administration de Tuberculine dans le traitement de certaines formes de la Tuberculose.

Des explications aussi nombreuses que divergentes ont été fournies pour interpréter ces réactions locales. Mais aujourd'hui l'opinion générale semble admettre qu'elles sont à la fois la manifestation et le résultat de l'action de l'Arséno sur les Tréponèmes particulièrement nombreux au niveau des lésions.

S'il est important à connaître, le fait est sans gravité.

Le début survient rapidement, moins de deux heures après l'administration de l'Arséno et dans les huit heures qui suivent tout disparaît généralement avec une égale rapidité.

A proprement parler, la réaction de Jarisch-Herxheimer n'est donc pas un « Accident cutané », et nous n'en parlerons pas davantage.

Ce qu'il importe surtout de savoir c'est qu'elle n'est nullement une contrindication à la continuation du traitement au contraire, car, avec chacune des injections suivantes l'intensité des réactions diminuera pour enfin ne plus réapparaître.

II.

CLASSIFICATION ET DESCRIPTION DES PHÉNOMÈNES OBSERVÉS

1° PHÉNOMÈNES LOCAUX :

- a) *Phénomènes par faute de technique.*
- b) *Phénomènes localisés au bras.*

Quand nous avons conçu ce travail, notre première idée fut d'éliminer non seulement les phénomènes d'Herxheimer mais encore d'oublier volontairement les accidents locaux qui peuvent survenir après l'administration des Arsénos.

Nous nous sommes ravisés, mais nous devons dire que les recherches et les études particulières que nous avons faites n'ont cependant pas modifié nos idées sur l'importance de ces accidents locaux.

Les accidents locaux étaient très fréquents au début de la thérapeutique par les Arsénos, alors que l'on pratiquait sur une immense échelle les injections sous-cutanées et intra-musculaires. Mais aujourd'hui, surtout depuis que l'on a une tendance marquée à administrer les Arsénos en solution concentrée, on fait une injection intraveineuse aussi facilement que l'on donne un cachet.

Depuis que ces injections intraveineuses se sont si universellement imposées les accidents locaux sont devenus très rares généralement, et bien plus encore si l'on se limite à l'observation des manifestations vraiment cutanées.

D'autre part, nous croyons pouvoir les considérer le plus

souvent comme le résultat d'une faute de technique plutôt que comme une manifestation de la causticité des Arsénos ; car, une nécrose au point d'injection est évidemment due à la causticité de l'Arséno mais cette causticité n'aurait pu s'exercer sur les tissus sous-cutanés et épidermiques si l'Arsénobenzène, par exemple, avait été injecté dans la veine qui était visée.

Nous serions donc, en quelque sorte, autorisé à les laisser en dehors de notre travail si nous avions pu, dans la brièveté d'un titre, exprimer que nous n'avions en vue que les accidents provenant de la toxicité des Arsénos ayant été exposés en quelque sorte à l'influence et au traitement chimique des tissus et des humeurs, et non à la causticité de ces produits.

Aussi quelques mots nous suffiront à les énumérer et nous aurons ainsi passé en revue, d'une façon complète, tous les accidents cutanés résultant de la médication qui nous intéresse.

Ce sont d'abord des Erythèmes localisés au pourtour du point d'injection, lésion des plus banales qui disparaît rapidement mais qui peut également précéder des accidents locaux plus graves : — Nous voulons parler des abcès et des phlegmons.

Ces abcès, qui peuvent être de plus ou moins grandes dimensions, guérissent mal. Ils aboutissent à une escarre avec élimination totale d'une partie des tissus sous-cutanés, du derme et de l'épiderme, laissant un ulcère profond et taillé à pic, sans tendance à la cicatrisation.

Nous relaterons ici le cas d'une de nos malades personnelles de New-York City en 1912.

OBSERVATION N° 1.

Personnelle et inédite.

Une jeune femme de 24 ans présente un chancre de la vulve.

Le Treponème est trouvé après grattage et examen à l'encre de chine.

Nous lui faisons une première injection de Salvarsan de 0 gramme 30 dilué à 1 centigramme par 4 centimètres cubes dans la veine céphalique droite.

Pendant l'injection cette malade éternue d'une façon soudaine et violente, remuant son bras què nous n'avions pas eu le temps d'immobiliser.

L'aiguille au travers de laquelle s'écoulait l'injection se déplaça dans le sens latéral et une quantité presque insignifiante de la solution s'échappa dans les tissus sous-dermiques.

L'injection fut presque immédiatement suspendue, l'aiguille retirée du bras droit et l'injection continuée dans la veine céphalique gauche.

Au bout de trois ou quatre jours la malade qui n'avait présenté aucun symptôme général revint à notre cabinet.

Sur le bras droit : une rougeur considérable ; une tumeur assez dure et assez marquée, peu fluctuente, très sensible à la pression.

Nous ouvrons cette lésion et une petite masse nécrotique, semblable à un bourbillon, s'en échappe.

Malgré l'asepsie la plus rigoureuse, malgré les soins les plus attentifs, il se produisit une nécrose de tous les tissus, taillée à pic, comme à l'emporte-pièce, circulaire, de cinq centimètres de diamètre environ s'étendant en profondeur jusqu'à l'aponévrose musculaire.

Cet ulcère mit plus de sept-semaines à guérir!!

La guérison fut suivie d'une vilaine cicatrice que nous avons eu l'occasion d'enlever quelques mois après.

Le traitement par l'Arsénobenzène fut continué sans accident.

Mais ces abcès ne sont pas encore les lésions les plus graves que l'on puisse observer.

Des phlegmons se produisent quelquefois et leur gravité peut ne pas connaître de limites. Ainsi, c'est toute la face antérieure de l'avant-bras qui peut se nécroser et s'éliminer, et, dans des cas semblables, l'infirmité, qui résulte d'une vaste cicatrice dans une partie aussi mobile, est inévitable.

On connaît également des Nodosités qui peuvent évoluer, comme les abcès dont nous avons parlé, par nécrose et élimination — et aussi une forme curieuse de petits Kystes douloureux, inguérissables si ce n'est par le scalpel du chirurgien.

2° PHÉNOMÈNES SURVENANT EN UNE PLACE QUELCONQUE DES TÉGUMENTS :

a) *Accidents survenant chez des porteurs d'autres affections dermatologiques, traités pour Syphilis concomitante ou pour leur lésion initiale.*

Les accidents survenant chez des porteurs d'autres affections dermatologiques ne semblent pas offrir de particularité à la suite de la médication arsénoïque.

Ces malades peuvent présenter, dans une proportion qui n'a rien de spécial l'un ou l'autre des différents phénomènes que nous décrirons dans le cours de ce travail.

MASSIA pense avec nous que les lésions préexistantes comme le Lichen plan, le Psoriasis, les Syphilides plus ou moins marquées, etc... ne prédisposent nullement aux Accidents cutanés post arsénoïques

b) *Accidents dans le cours du traitement de la Syphilis, les plus fréquents et les plus connus.*

Comme nous l'avons dit dans l'introduction, nous avons adopté la classification en lésions sèches et lésions humides et nous avons prévu et discuté les objections à une classification de cet ordre.

Il est évident que les Accidents cutanés qui se produisent peuvent être le résultat de mécanismes tout à fait différents et la classification la plus rationnelle serait celle qui s'appuierait justement sur les différents mécanismes dont les accidents cutanés sont le résultat.

Malheureusement personne ne semble d'accord et les discussions sont restées la plupart du temps stériles.

Aussi nous nous servirons de la classification que nous avons déjà donnée page 12.

LÉSIONS SÈCHES

PRURIT SIMPLE

Le Prurit simple consécutif à l'Administration des Arsénos peut se présenter sous deux formes :

1° Prurit, seule manifestation.

2° Prurit, symptôme d'un accident qu'il précède.

1° — Si l'on considère seulement le Pronostic, ceci nous semble la forme la plus bénigne des Accidents cutanés qui font escorte aux Arsénos.

Mais, dans un certain nombre de cas, sa signification n'est pas douteuse et il prend une importance considérable comme nous avons eu l'occasion de l'observer souvent dans les cas que nous avons étudiés.

Il peut être plus ou moins intense et quelquefois il devient si violent qu'il est intolérable.

Observe-t-on un Prurit simple après une dose d'Arséno ? C'est peut-être le symptôme annonciateur de l'Accident grave qui suivra l'injection prochaine ; c'est, en tous les cas, une indication de précautions et de prudence pour le traitement ultérieur.

Ce Prurit simple peut survenir à la première injection ou dans le cours du traitement.

Il peut être généralisé mais nous l'avons observé le plus

souvent aux extrémités, surtout à la face palmaire des mains et à la plante des pieds.

2° — Le Prurit manifestation symptomatique des Accidents qu'il précède est rattaché dans notre travail à l'étude de ces Accidents.

Nous en donnons quelques observations.

OBSERVATIONS N^{os} 2, 6, 9, 14, 17 et 20.

MÉLANODERMIE

Dans les rares cas de Mélanodermie provoqués par les Arsénos que nous avons observé nous-même ou dont nous avons étudié les observations, la pigmentation cutanée n'a jamais été primitive.

Une éruption se produit, tantôt bénigne, tantôt grave, et parfois évoluant vers une terminaison fatale. Cette éruption disparaît et laisse derrière elle une pigmentation plus ou moins marquée — passagère ou persistante.

La pigmentation se produit toujours très graduellement d'une manière insidieuse, et ceci explique pourquoi elle passe généralement inaperçue dans le cours des éruptions qui sont leur point de départ et dont elle ne modifie l'aspect que progressivement, au fur et à mesure que disparaît l'éruption primitive.

Cette éruption primitive disparue, la pigmentation résiduelle peut être plus ou moins foncée: du brun clair au brun noirâtre.

Les quelques observateurs qui les ont signalées insistent sur leur caractère de rareté.

C'est d'abord SICARD et ROGER qui relatent un seul cas de pigmentation légère de la face.

GRÖN, GOLDENBERG et CHARGIN, LATHAM, SAMBUC, THIBIERGE et MERCIER, ont signalé des cas de Méladormie étudiés avec soins.

IJIRI, NICOLAS et MOUTOT, et KONO ont contribué pour une large part à la connaissance de cet accident de l'Arsénothérapie. Pour eux les pigmentations dues aux Arsénos sont très accentuées et ne disparaissent que très lentement.

Deux formes cliniques peuvent se présenter : ou 1° la pigmentation apparaît sous forme de taches plus ou moins étendues que l'on désigne sous le nom de *Taches pigmentaires* ; ou 2° elle se présente sous forme de *Mélanodermie généralisée*.

1° TACHES PIGMENTAIRES.

Comme nous l'avons déjà dit elles sont secondaires à des lésions érythémateuses. Il serait peut-être plus exact de dire qu'elles leur sont contemporaines et que, l'Erythème disparaissant, la pigmentation persiste et poursuit son cours, devenant de plus en plus foncée jusqu'à ce qu'elle ait atteint son développement maximum.

Ces manifestations peuvent se reproduire après chaque administration d'Arséno avec une augmentation de la pigmentation des taches existantes et l'apparition de taches nouvelles.

Les cas rapportés par GOLDENBERG et CHARGIN, et celui signalé par THIBIERGE et MERCIER mettent nettement ces caractères en évidence.

Les Taches pigmentaires sont assez irrégulières dans l'intensité de leur pigmentation et dans leur distribution. Elles peuvent être spécialement marquées sur la région

fessière, sur la face antéro-interne des bras, sur les épaules, sur les flancs, sur la face antéro-supérieure des cuisses, etc...

Leur durée est très variable et peut aller de quelques jours à plusieurs mois. Un an après sa sortie du service la malade de THIBIERGE et MERCIER conservait encore ses Taches pigmentaires.

2° MÉLANODERMIE GÉNÉRALISÉE.

Nous ferons au sujet des Mélanodermies généralisées la même remarque que nous faisons au sujet des Taches pigmentaires, à savoir : que la lésion Erythémateuse disparaissant la Mélanodermie qui lui est contemporaine continue son évolution.

L'observation que nous publions dans ce travail et le cas de GRÖN appuient cette théorie.

Contrairement à la fréquence relative des Mélanodermies diffuses primitives consécutives à l'Arsénicisme, nous n'avons pu trouver un seul cas semblable dans les Accidents provoqués par les Arsénos dans les Services de Paris.

Ceci nous semble important, et nous avons cru devoir le mettre en relief en le mentionnant dans nos conclusions.

De même que pour les Taches pigmentaires, la couleur des Mélanodermies généralisées peut varier considérablement du brun clair au brun noirâtre et peut même présenter sur le même sujet des zones plus pigmentées que d'autres.

En terminant, nous voulons attirer l'attention sur ce fait très important : les malades qui, dans le cours d'un traitement par les Arsénos, ont présenté une Mélanodermie généralisée ou des Taches Pigmentaires, mêmes passagères, semblent avoir été sensibilisés aux Arsénos et restent particulièrement susceptibles de présenter des accidents sembla-

bles si le traitement est continué ou repris ultérieurement — même après un intervalle de temps considérable.

OBSERVATION N° 3.

PURPURAS

A la suite du Traitement antisyphilitique par les Arsénos, il n'est pas rare d'observer des phénomènes purpuriques.

Ces phénomènes, semblables en cela aux accidents que nous avons déjà décrits, peuvent avoir une allure, une marche et une gravité très variables dont le type le plus simple est constitué par les Pétéchies et dont le type le plus grave se présente sous l'aspect dramatique des Purpuras infectieux dont l'évolution est invariablement fatale.

Disons de suite que cette dernière forme se rencontre très rarement si nous en jugeons par les résultats de nos recherches dans les différents services de Saint-Louis, de Cochin, de Broca, de l'Institut Prophylactique, etc...

Ce que l'on rencontre surtout, ce sont des Purpuras bénins ou de sévérité moyenne qui surviennent, soit au début, soit dans le cours d'un traitement par les Arsénos.

Suivant LABBÉ et LANGLOIS, ces accidents présentent une certaine gravité, même dans leurs formes bénignes, comme c'est le cas, par exemple, pour les hémorragies gingivales et muqueuses ou pour les malades en puissance de Tuberculose insoupçonnée.

« Ces accidents, disent ces auteurs, représentent un

« signal d'alarme devant lequel il sera prudent de cesser
« immédiatement et définitivement le traitement (par les
« Arsénos). Si, dans certains cas, les accidents peuvent, en
« effet, malgré la répétition des injections, rester limités à
« des hémorragies gingivales, ils peuvent aussi, après deux
« avertissements, malgré la diminution des doses médica-
« menteuses, prendre brusquement un caractère de gravité
« extrême. »

Il semble, en effet, que les malades qui ont présenté des lésions purpuriques pendant le cours d'un traitement par les Arsénos aient développé une sensibilité toute spéciale à cette médication.

Nous avons déjà mentionné le développement d'une sensibilité semblable au cours des Mélanodermies. Et cette sensibilité dans un certain nombre de cas se dévoilera par des accidents purpuriques plus ou moins graves à chaque reprise du traitement par les Arsénos.

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur ces faits et la plupart des cas de Purpura ont été soigneusement enregistrés justement à cause de leur rareté et de leur gravité possible.

GRENET attire l'attention sur les petites hémorragies gingivales et sur les hémoptysies survenant chez des malades ayant une lésion tuberculeuse non découverte.

BRAUER signale, le lendemain d'une première injection, l'apparition de nombreuses pétéchies qui disparaissent en une semaine.

De son côté, MILIAN relate des hémorragies sous-cutanées. Il rapporte un accident purpurique chez un tabétique cachectique qui présenta des taches d'aspect ecchymotiques aux points de frottement après quelques-unes des piqûres

de son traitement. Ces taches hémorragiques apparaissaient quelques jours après l'injection.

Il rapporte également le cas d'un malade qui, trois jours après sa deuxième injection d'Arséno, développa des taches purpuriques sur les bras et les jambes avec fièvre et douleurs lombaires. Au bout de quelques jours ces plaques avaient disparu.

GRENET et GUÉNOT citent quelques accidents de Purpura avec lésions localisées aux membres inférieurs et nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer un cas semblable dans notre clientèle particulière de New-York à la suite d'une injection de 0 gramme 30 de Salvarsan.

Cette tendance des accidents purpuriques à se produire sur les membres inférieurs est d'ailleurs fréquente. Souvent c'est sa seule localisation.

D'autrefois, comme le signalent BRAUER d'une part et GUÉNOT d'autre part, ces manifestations purpuriques prennent toute l'allure clinique du Purpura rhumatoïde.

Le malade de BRAUER, un syphilitique tertiaire, reçoit 0 gramme 45 de Salvarsan. Une éruption érythémateuse se produit, généralisée, avec foyers d'hémorragies sous-cutanées multiples et douleurs articulaires intenses.

Il signale en même temps l'apparition de nodosités, dures, inflammatoires, de la grosseur d'un œuf de pigeon, qui présentent tous les caractères de l'Erythème noueux. Toutes ces lésions et les symptômes subjectifs disparaissent en six jours.

Le malade de GUÉNOT présente tous les symptômes du Purpura rhumatoïde avec œdème des chevilles. L'urine reste normale et le malade guérit en quelques jours.

Les cas que nous venons de mentionner ont une marche

bénigne et se sont tous terminés favorablement pour le malade.

Il n'en est pas toujours ainsi et LABBÉ et LANGLOIS rapportent l'histoire d'une malade signalée par LEREDDE qui avait supporté une première série d'injections de Novarsénobenzène sans trop de difficulté.

On lui fit une seconde série de piqûres peu de temps après la première, mais, chaque dose fut suivie d'épistaxis, d'hémorragies gingivales, de quelques taches purpuriques sur les membres et de pétéchies sur une épaule.

Il fut impossible d'arrêter les hémorragies en dépit de tous les efforts. Trois semaines après l'apparition des taches purpuriques la température s'éleva, et la mort survint dans le coma.

Le sang de la malade, qui fut examiné plusieurs fois pendant le cours de ces accidents, réunissait toutes les caractéristiques de l'Hémophilie : prolongation des saignements provoqués, augmentation du temps de coagulation, irrétracibilité du caillot et sédimentation.

LABBÉ et LANGLOIS font remarquer que la ressemblance avec les Purpuras infectieux était encore accentuée par l'augmentation du volume du foie et par la température très élevée dans les derniers jours de la maladie.

OBSERVATIONS N^{os} 4, 16 et 18.

CEDEMES

L'Œdème est un des accidents les plus fréquents parmi ceux qui surviennent à la suite de l'administration des Arsénos.

Nous pouvons, au même titre que le prurit, le diviser en deux classes :

1° Œdèmes simples, le plus souvent localisés.

2° Œdèmes généralement plus étendus précédant ou accompagnant un autre accident cutané.

1° *Œdèmes simples et localisés.* — Ils peuvent survenir après la première injection, après chacune d'entre elles ou apparaître pour la première fois à n'importe quelle période du traitement.

Cette forme accompagne assez fréquemment les accidents généraux ou les crises nitritoïdes qui, en dehors des accidents cutanés, surviennent après la médication arsénique.

Ils peuvent survenir les premiers en date ou, au contraire, apparaître à tout moment au cours de la crise nitritoïde. Dans tous les cas leur durée étant de plusieurs jours, ils persistent généralement après la disparition des symptômes généraux.

Mais on les rencontre fréquemment sans aucune escorte symptomatique.

Ils apparaissent en général dans les trois jours qui suivent l'injection, mais le plus souvent le lendemain, s'accroissent pendant un jour, durent trois ou quatre jours, puis disparaissent en quatre ou cinq jours.

Leur localisation est très particulière et, jusqu'à ce jour, elle défie toute tentative d'explication.

C'est sur la face, dont ils déforment surtout les paupières et les lèvres, qu'ils surviennent le plus fréquemment et, quelquefois, seulement sur un seul côté. La malade que nous avons observée au Dispensaire Alfred Fournier présentait un œdème localisé sur la joue droite qui réapparaissait trois jours après chaque dose d'Arséno, augmentait de surface et de volume pendant 24 heures, puis, rétrocedait en six jours. Cette malade décrivait très bien l'aspect objectif de son mal sous le nom de « fluxion ».

Il est assez fréquent de voir ces œdèmes s'étendre et envahir la face entière; rarement la face et le cou; plus rarement encore la face, le cou et la partie supérieure du thorax; et enfin, très exceptionnellement, ils peuvent se généraliser.

La localisation à la face qui est comme nous l'avons dit, la plus fréquente, n'est pas sans exception.

Ainsi, SUTTON signale deux cas de localisation de l'œdème à la région lombaire sous forme de gonflement sous-cutané particulier dont l'apparition se produisait en 48 heures. Il les considère comme de l'œdème géant et les décrit sous forme d'une tuméfaction ovoïde de 4 centimètres dans un sens de 10 dans l'autre, de 2 centimètres d'épaisseur et dont le grand diamètre était parallèle au rachis.

Ces œdèmes non fluctuents, douloureux et sensibles au toucher, apparurent soudainement et, en cinq ou six heures, leur développement fut complet. Ils étaient accompagnés d'une réaction générale de moyenne sévérité avec une température de 38 à 38°5.

Six jours après ils avaient totalement disparu et tout était rentré dans l'ordre.

En dehors de ces deux cas signalés par SUTTON et qui sont une localisation exceptionnelle, les œdèmes localisés peuvent apparaître moins rarement aux chevilles, aux mains, aux avants-bras, etc...

D'une façon générale, ces œdèmes sont de durée très courte.

Deux ou trois jours au plus, puis le gonflement disparaît graduellement et, le plus souvent à la face, il se produit une desquamation furfuracée qui dure quelques jours.

L'urine des malades qui présentent un œdème localisé ne contient jamais d'albumine.

2° *Œdèmes généralement plus étendus précédant ou accompagnant un autre accident cutané.* — Cet œdème fait partie de la description clinique des Erythèmes et des Erythrodermies dont il est un des caractères essentiels. Nous l'étudierons donc avec ces accidents.

OBSERVATIONS N^{os} 9, 10, 16, 18 et 20.

LÉSIONS DES PHANÈRES

Au cours des Erythrodermies consécutives à l'Arsénothérapie, les poils tombent fréquemment et cette chute peut intéresser le système pileux tout entier. Ceci n'est d'ailleurs pas particulier aux Erythrodermies provoquées par la médication arsénoïque.

Les ongles peuvent également présenter des troubles trophiques plus ou moins accentués qui, fréquemment, vont jusqu'à la chute.

Il peut se produire à la fois, chute des poils et des ongles.

SICARD et ROGER, ARNING, BRAUER, LAU, TRIMBLE et PAROUNAGIAN, signalent des cas qui affirment les observations que nous venons de faire.

GRÖN signale que les ongles peuvent se détacher, soit par leur extrémité supérieure, soit au contraire par leur extrémité inférieure. Dans le premier cas, l'ongle abandonne la matrice onychiale ; dans le second cas, il se produit une formation hyperkératosique entre l'ongle et le lit.

Mais si les Arsénos agissent comme nous venons de le dire chez les malades intolérants, intoxiqués en quelque sorte par ces médicaments, il n'en est pas de même, en effet, chez ceux qui les supportent bien.

Chez ces derniers malades, au contraire, l'Arséno agit comme l'Arsenic à dose médicamenteuse. Il fait pousser les cheveux et les poils plus vite et plus abondamment.

Le fait est signalé par THIBIERGE et il est en cela d'accord avec la thérapeutique.

OBSERVATIONS N^{os} 9 et 10.

ÉRUPTIONS ERYTHÉMATEUSES

De tous les accidents cutanés consécutifs à l'emploi des Arsénos, les Eruptions érythémateuses sont incontestablement les plus généralement observées, et les plus importantes.

D'allure et de sévérité très diverses, elles se présentent souvent sous la forme d'un Erythème simple, quelquefois si bénin et si fugace que le médecin n'en est point averti par son malade : ceci est le type le plus fréquent.

D'autrefois, au contraire, cette Éruption érythémateuse cache en elle-même, sous l'apparente bénignité de son début, une gravité qui surprendra soudainement l'optimisme professionnel et contre laquelle resteront impuissantes la meilleure bonne volonté et la science elle-même.

Nous en avons vu un exemple à Paris. Ces cas sont d'autant plus tristes, d'autant plus angoissants que c'est précisément pour avoir essayé de guérir que ces malades sont condamnés à la mort.

Nous indiquons dans le plan que nous avons placé dans l'introduction de ce travail les différentes variétés d'Erythèmes. Il faut bien savoir qu'en clinique ces types sont moins différenciés qu'ils le sont à première vue sur un tableau de classification.

On rencontrera souvent, en effet, des types d'Erythèmes différents associés et, par conséquent, difficiles à classer dans les sous-divisions. C'est ainsi que sur un même malade on pourra voir des éruptions différentes distribuées sans combinaison et sans arrangement spéciaux. Nous en avons observé quelques cas nous-même.

Un malade présentera par exemple un Erythème scarlatiniforme dans la partie supérieure du corps et un Erythème rubéoliforme dans la partie inférieure, comme KALL l'a signalé. Ou encore un Erythème scarlatiniforme commencera à disparaître pour reprendre sa sévérité sous la forme d'un Erythème urticarien, etc...

L'Erythème, nous l'avons déjà dit, est l'accident cutané le plus fréquemment observé. C'est, en somme, le type clinique élémentaire des Éruptions provoquées par l'Arsénothérapie.

Déjà ce type d'éruption a été étudié par quelques auteurs parmi lesquels BRAUER, LACAPÈRE, NEISSER et MILIAN.

BRAUER signale :

1° Des Exanthèmes circumpilaires, érythémato-urticariens, scarlatiniformes et rubéoliformes, accompagnés ou non d'Angine érythémateuse.

2° Des Exanthèmes érythémato-urticariens compliqués ou non d'Œdèmes.

3° Des Erythèmes exudatifs multiformes.

4° Des Dermatitis pemphigoïdes généralisées graves.
LACAPÈRE rapporte de son côté :

a) Des Erythèmes éphémères s'accompagnant de gonflements de la face, envahissant toute la figure et se localisant aux mains et aux plis de flexions.

b) Des Erythèmes scarlatiniformes généralisés, généralement compliqués d'Œdème de la face.

c) Des Erythèmes qui se présentent généralement très localisés et très prurigineux mais non accompagnés de gonflement, souvent de type urticarien, quelquefois se rapprochant de l'Eczéma séborrhéique et par contre, très rarement de type scarlatiniforme.

NEISSER, lui, décrit deux formes d'éruptions consécutives à l'Arsénothérapie :

1° Une première forme qu'il appelle Exanthème arsénical qui apparaît quelques jours après la fin d'une série d'Arséno.

Cette éruption qui a une tendance plus ou moins grande à se généraliser est très prurigineuse et s'accompagne généralement d'infiltration des téguments et de suintement. Elle se termine en une ou deux semaines par une abondante desquamation.

2° Une deuxième forme d'Eruption, soit papulo-urticarienne, soit érythémato-urticarienne, qui peut apparaître

après quelques-unes ou après chacune des doses d'une série d'Arséno. Ces éruptions disparaissent en quelques jours sans desquamation.

MILIAN donne une description beaucoup plus rationnelle et plus complète des accidents cutanés dont nous nous occupons. C'est ainsi qu'il décrit, parmi les formes très nombreuses des éruptions diverses qui peuvent suivre l'Arsénothérapie :

a) Les Erythèmes scarlatiniformes.

b) Les Erythèmes morbiliformes.

c) Les Erythèmes maculeux.

d) Les Erythèmes ortiés.

e) Les Erythèmes papuleux.

f) La Dermite arsénicale desquamative qu'il avait précédemment décrite sous le nom d'Erythrodermie exfoliante généralisée.

On retrouvera dans l'Introduction de ce travail la classification (II. — 2° — x) que nous avons l'intention de suivre dans l'étude des Erythèmes.

Au premier coup d'œil on comprendra que nous avons fait deux classes :

1° La première dans laquelle nous faisons entrer les Eruptions érythémateuses, les Eruptions ortiées et les Eruptions diverses et par conséquent toutes leurs subdivisions.

Eruptions précoces, éphémères, à évolution généralement bénigne et rapide.

2° La deuxième dans laquelle nous comprendrons les Erythrodermies : éruptions caractérisées par l'étendue de l'érythème, par l'œdème qui les accompagne, par la desquamation et par le suintement.

Accidents tardifs, persistants, à évolution généralement

très lente, présentant un caractère de haute gravité et un pronostic assombri et parfois fatal.

La différenciation que nous venons d'énoncer est importante et nous la soulignerons dans nos conclusions.

* * *

Avant d'entrer dans l'étude particulière et dans la description des différents types d'Eruptions érythémateuses nous dirons encore quelques mots de ces Eruptions en général.

Elles peuvent survenir comme le premier symptôme de ce que l'on a appelé : la crise Nitritoïde. Symptôme si précoce qu'on a pu le voir apparaître pendant le cours même de l'injection.

Leur durée est éphémère, nous l'avons déjà dit, et nous nous demandons s'il n'y aurait pas lieu de différencier entre ces Erythèmes très précoces et fugaces, vaso-dilatation symptomatique de la crise nitritoïde et l'Eruption érythémateuse vraie, symptôme d'une Dermite arsenicale.

Dans le premier cas l'Eruption érythémateuse a le sens symptomatique d'une vaso-dilatation périphérique accompagnant une réaction générale : c'est à dire qu'elle n'intéresse la peau que parce que la peau est transparente. C'est dire encore qu'elle ne constitue pas à proprement parler une lésion cutanée vraie, pas plus d'ailleurs que l'Ictère ne constitue une lésion du tissu épidermique. Mais nous ne voulons pas nous engager trop avant dans une discussion qui pourrait nous entraîner trop loin et nous réserverons pour plus tard l'étude de cette question.

Ces Eruptions précoces intéressent généralement la moitié supérieure du corps sous forme d'Erythème diffus

ou encore sous forme de plaques érythémateuses ou urticariennes.

Dans d'autres cas, les lésions dont nous venons de parler peuvent s'accompagner d'œdème généralisé ou localisé de la face et cet œdème peut intéresser la langue et les muqueuses bucco-pharyngées, peut disparaître avec la crise nitritoïde et avec l'érythème ou, au contraire, peut persister pendant assez longtemps après.

Nous allons étudier maintenant les Eruptions érythémateuses de types différents contenues dans notre classification : Eruptions précoces à évolution bénigne et rapide survenant dans le cours de l'administration des Arsénos.

A leur période de début les Erythèmes scarlatiniformes, les Erythèmes rubéoliformes et les Erythèmes maculeux présentent de nombreux points communs qui nous permettent de les rapprocher dans une même étude.

Ces Erythèmes peuvent apparaître après l'une quelconque des injections d'une série d'Arséno, aussi bien à la suite des injections intermédiaires qu'à la suite de la première ou de la dernière.

Nous devons cependant dire qu'après la première ou après une seule injection, la date d'apparition est assez variable.

D'une manière générale l'apparition se fait entre le 3^{me} et le 10^{me} jour.

MILIAN soutient que les Eruptions précoces surviennent vers le neuvième jour, mais, cette limite nous semble trop rigide et nous sommes de l'avis de GOUGEROT qui prétend qu'elles peuvent apparaître entre le 3^{me} et le 10^{me}. Il est rare que l'Eruption apparaisse plus tard que le 12^{me} jour à la suite d'une injection unique.

Après plusieurs injections l'éruption apparaît dans un

temps qui varie de quelques heures à quelques jours après la dernière injection. Comme le pense BOUTELIER, ce qu'il faut surtout remarquer, c'est la durée presque constante de la période latente séparant l'Erythème de la première injection, durée qui est presque toujours de 7 à 10 jours, exceptionnellement plus longue; la durée de cette période intercalaire entre la première injection et le début de l'éruption est donc à peu près le même que lorsque l'on a fait une seule injection.

L'image clinique débute habituellement par des symptômes généraux qui précèdent l'éruption de un ou deux jours. Nous avons cependant quelquefois rencontré l'éruption, première manifestation, survenant avant les symptômes généraux.

Ce sont d'abord les manifestations d'un organisme qui met en mouvement tous ses systèmes accessoires de défense. Des voies d'élimination détournées s'établissent: Nausées, Vomissements et Diarrhée.

En même temps des signes d'intoxication apparaissent: Céphalée, frisson, fièvre plus ou moins intense: 38 à 40°. Et, suivant la sévérité qui va caractériser la réaction qui n'est pas encore pleinement développée, on peut même rencontrer des symptômes plus bruyants: insomnie, agitation et délire.

A tous ces symptômes s'ajoutent, le plus souvent, des lésions muqueuses et il est assez fréquent de voir soit une conjonctivite contemporaine de l'éruption ou, comme nous l'avons rencontré plusieurs fois dans nos recherches, un œdème impressionnant de la muqueuse bucco-laryngo-pharyngée, ou encore une angine erythémateuse ou pultacée.

Erythèmes Scarlatiniformes.

Dans les observations que nous avons consultées dans les différents services c'est la dénomination que nous avons le plus fréquemment rencontrée. Mais nous répéterons ici ce que nous disions déjà dans l'introduction de ce travail : c'est qu'il est trop rare de rencontrer une observation dermatologique détaillée pour qu'il soit possible de formuler une opinion ayant une exactitude relative.

Ceci est surtout vrai pour les Erythèmes qui se différencient les uns des autres seulement par le détail de l'éruption et il est évident, que, si la confusion est impossible dans les différents Accidents cutanés que nous avons décrits ou que nous décrirons, elle est au contraire très possible et même probable si une attention méticuleuse n'a pas présidé à l'examen du détail des Eruptions érythémateuses.

Nous ne nous arrêterons donc que le moins possible à la fréquence relative de chacun des types que nous avons fait entrer sous le titre général d'Eruptions érythémateuses. Cette fréquence relative n'a d'ailleurs pas un intérêt primordial.

D'après MILIAN également, l'Erythème scarlatiniforme est le type le plus fréquemment observé et il l'a rencontré 9 fois sur 21 ce qui donne une incidence de plus de 42 %.

BOUTELIER qui a très bien décrit les caractères de l'Eruption l'a rencontrée 17 fois sur 30 observations, soit dans 56 % des cas.

Tantôt il s'agit d'une éruption généralisée débutant par des plaques rouges qui apparaissent de préférence aux plis articulaires, aux faces d'extension des avant-bras, des mains et des pieds, et à la nuque, s'étendent, se réunissent et

couvrent le corps presque tout entier, laissant de rares îlots de peau saine.

Tantôt l'Eruption reste localisée en un endroit très limité (nuque, main) n'ayant aucune tendance à se généraliser, et parfois, même malgré un traitement prolongé, cet Erythème scarlatiniforme peut ne présenter qu'une teinte rose plus ou moins vive ; dans d'autres cas enfin, elle offre l'aspect classique de l'Eruption scarlatineuse, avec sa teinte vineuse, framboisée, écarlate sur le fond rouge de laquelle se détache un pointillé plus foncé.

Et c'est non seulement l'épiderme qui peut ainsi présenter tous les caractères de la Fièvre scarlatine mais la langue peut contribuer à parfaire l'image de cette maladie. Elle peut, en effet, se dépouiller de sa muqueuse, et dans ce cas, rouge, hérissée de papilles écarlates, elle offre tout à fait l'aspect classique de la langue scarlatineuse.

En même temps peuvent apparaître des lésions muqueuses variées : Conjōctivite ou, plus fréquemment encore, Enanthème bucco-pharyngé.

En dehors de ces manifestations cutanées on observe souvent un prurit plus ou moins accentué et des symptômes généraux, qui varient grandement d'intensité, semblables à ceux que nous avons déjà décrits au sujet des Eruptions érythémateuses en général : céphalée, fièvre de 38 à 40°. Ces symptômes peuvent précéder ou suivre l'apparition de l'Erythème.

La desquamation est fort inconstante et très variable dans ses modalités. Elle peut débiter avant la disparition complète de l'Erythème, elle peut suivre cette disparition ou, dans des cas qui sont fréquents, elle peut faire complètement défaut.

La durée totale de l'Erythème scarlatiniforme varie dans

des limites assez étendues : de quelques heures à 20 jours ; mais le plus souvent l'accident se termine entre 3 et 6 jours. Il est rare de le voir évoluer en une période plus prolongée et, dans ce cas, il doit être un avertissement très sérieux dont le Médecin devra tenir compte dans son appréciation sur l'opportunité de la continuation, de la reprise ou du changement du traitement ultérieur. Ces Erythèmes scarlatini-formes sévères et prolongés ne sont autre chose, en effet, que des accidents intermédiaires se rapprochant de très près des Erythrodermies.

Erythèmes Rubéoliformes.

Les observations que nous avons faites au début de l'article sur l'Erythème scarlatiniforme au sujet de l'analyse dermatologique des cas, dans les rapports des différents services, trouveraient ici leur place si nous ne voulions tomber dans des redites inutiles. Nous y renvoyons le lecteur.

MILIAN a rencontré l'Erythème rubéoliforme 2 fois sur 21 observations, soit une incidence de 9,5 % et BOUTELIER le signale 13 fois sur 30 cas, soit une incidence de 43 %. L'écart entre ces deux appréciations nous semble considérable et dépend probablement de l'insuffisance des études dermatologiques.

Le commencement de ce type d'éruption se rapproche très sensiblement du début des Erythèmes scarlatini-formes que nous venons de décrire.

Ici encore les symptômes généraux peuvent annoncer l'éruption ou au contraire s'établir après elle.

C'est habituellement la céphalée qui débute, puis peuvent survenir les nausées, les vomissements et la diarrhée. La température varie entre 38 et 41°.

L'apparition de l'Eruption débute en général par une coloration rose plus ou moins intense sur laquelle se dessinent bientôt de petites taches plus foncées, légèrement surélevées, de un demi centimètre de diamètre environ et qui, le plus souvent, s'étendent rapidement à toute la surface du corps.

Le prurit est inconstant mais il est parfois intense.

ZIELER a signalé l'apparition de lésions muqueuses sous la forme de foyers érythémateux de petites dimensions sur la face interne des joues. On rencontre aussi fréquemment des énanthèmes, des angines érythémateuses ou pultacées comme nous l'avons déjà mentionné au sujet des Erythèmes scarlatiniformes.

La conjonctivite est assez fréquente.

Quant à la durée des Erythèmes rubéoliformes, elle varie de quelques heures à 8 jours ; mais, le plus souvent tout est rentré dans l'ordre entre 3 et 6 jours.

Erythèmes Maculeux.

Ces accidents débutent comme les Erythèmes scarlatini-formes et rubéoliformes.

Ils peuvent s'accompagner des mêmes symptômes généraux, quoique habituellement très peu marqués, et présenter des manifestations semblables mais légères du côté des muqueuses.

Si l'on se souvient des variations considérables que nous avons décrites dans la sévérité des symptômes généraux, ils ne diffèrent, en somme, des Erythèmes que nous avons précédemment décrits que par les caractères de l'éruption arrivée à son complet développement.

Tandis, en effet, que les caractères des Erythèmes scarlatiniformes ont des points de comparaison classiques et constants d'où ils ont tiré leurs noms, il n'en est plus de même des Erythèmes maculeux.

Nous comprendrons donc dans cet article les Erythèmes dont l'éruption est formée par des taches plus ou moins grandes qui ne peuvent être classées ni dans l'un ni dans l'autre des deux types d'Erythèmes précédents.

Dans deux observations signalées, GUÉNOT (1) les décrit comme présentant des lésions érythémateuses annulaires rappelant avec des teintes plus vives le Pityriasis rosé et s'accompagnant de signes généraux modérés et fugaces.

SCHONBERGER relate également quelques-unes de ses observations ayant simulé le Pityriasis rosé.

MILIAN classe parmi les Erythèmes maculeux des Eruptions diverses caractérisées par des taches rouge clair ou rouge vif dont la dimension varie d'un demi à trois ou quatre centimètres de diamètre ou même davantage. Confluentes par endroit ces taches peuvent être légèrement prurigineuses et s'accompagner de signes généraux légers. Elles peuvent apparaître après une ou plusieurs injections et leur durée est presque toujours éphémère.

OBSERVATIONS N^{os} 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 18 et 20.

(1) GUÉNOT. — Observations 119 et 247.

ÉRUPTIONS ORTIÉES

Erythèmes Urticariens.

Aussi bien dans les Eruptions ortiées que dans les types d'Erythèmes que nous venons d'étudier l'éruption peut survenir à n'importe quel moment de la série : soit après la première, soit après la 2^{me}, la 3^{me}, la 4^{me}, etc..., soit enfin à la suite de la dernière injection d'Arséno.

Après la première injection, l'apparition de l'Erythème urticarien se fait généralement dans le cours des 24 heures consécutives.

Le mécanisme et la signification de cette éruption précoce sont tout différents de ceux des autres Erythèmes qui se produisent pendant le cours de la médication arsénoïque. Si les premiers font leur apparition dans les 24 heures qui suivent l'injection du début, les seconds surviennent en général 9 ou 10 jours après le début du traitement, mais il arrive cependant que leur apparition est beaucoup plus tardive et nous les avons vu se déclarer 3 semaines après le début de l'Arsénothérapie.

L'Erythème urticarien peut débiter par une éruption localisée dans la région de l'injection et disparaître. Il peut aussi, au lieu de disparaître, suivre une marche différente et se généraliser. Il peut encore rester localisé à son apparition et augmenter d'intensité et de dimensions à la suite des injections suivantes.

Son début est souvent simplement objectif. Cependant il est parfois accompagné de symptômes légers : nausées, vomissements, diarrhée ; céphalée, frisson, température, etc... Dès ce début, nous avons assez fréquemment rencontré du prurit.

A sa période d'état, le prurit augmente d'intensité et devient quelquefois intolérable. Nous avons vu un malade avec un Erythème urticarien à l'Hôpital Cochin qui, à force de se gratter, s'arrachait l'épiderme des membres inférieurs.

Les lésions cutanées sont en tous points comparables à celles de l'Urticaire ordinaire et se présentent sous formes de plaques de dimensions variables.

Les symptômes généraux peuvent prendre parfois un caractère assez sérieux. Le prurit empêche le malade de dormir ; la fièvre est intense ; les vomissements et la diarrhée sont persistants ; l'albumine peut apparaître dans l'urine.

Les muqueuses peuvent prendre part à ce tableau clinique et l'on voit alors survenir un Enanthème bucco-pharyngé ou une angine érythémateuse.

Comme EMERY et MORIN l'ont fait remarquer, il arrive que tous les symptômes que nous venons de décrire s'accompagnent d'arthralgie de sévérité variable. L'image clinique réalise alors un « tableau identique à celui de la maladie du sérum ».

La durée des Erythèmes urticariens varie de quelques heures à dix ou douze jours. Cependant, en règle générale, on peut dire que tout est rentré dans l'ordre en un temps relativement très court qui varie de 24 à 48 heures.

OBSERVATIONS N^{os} 12, 15 et 16.

ERUPTIONS DIVERSES

Erythèmes Papuleux.

Ces Erythèmes sont assez rares dans la littérature, probablement parce qu'ils passent inaperçus, étant attribués par le malade, soit à une piquûre d'insecte, soit à toute autre cause.

MILIAN donne une incidence de 3 cas sur 21 Erythèmes, soit une proportion de 9,5 %.

Les symptômes généraux faisant escorte à l'éruption cutanée peuvent être, comme dans les cas que nous avons décrits jusqu'ici, d'une intensité plus ou moins grande.

L'Eruption se présente sous la forme de papules œdémateuses, rosées, de la dimension d'un grain de millet et quelquefois un peu plus grandes. Disséminées à la surface du corps, principalement sur les membres, ces papules sont peu nombreuses et se chiffrent ordinairement seulement par un tout petit nombre d'unités : de 4 à 6.

Comme dans les autres Erythèmes le prurit est généralement présent et parfois devient une source de grand discomfort à cause de son intensité.

Les unités de l'Eruption apparaissent brusquement mais ne disparaissent qu'en deux ou trois jours et peuvent laisser une pigmentation derrière elles.

Erythèmes Polymorphes.

Les Erythèmes Polymorphes peuvent se déclarer après une injection unique d'Arséno ou après chacune des injections d'une série.

Après une injection unique ils apparaissent en général dans les dix ou douze jours qui suivent, mais, le plus souvent, à la fin de la première semaine.

Dans le cours d'une série les délais d'apparition sont encore moins fixes et l'Erythème peut survenir, soit dans les deux ou trois jours qui suivent la deuxième dose d'Arséno, soit à une époque relativement variable.

Les symptômes généraux sont semblables à ceux que nous avons précédemment décrits au sujet des Eruptions érythémateuse en général: vomissements, diarrhée, céphalée, température, etc... Ils sont en général peu sévères.

Il faudra se souvenir que dans la plupart de ces cas les muqueuses participent à l'image clinique sous la forme d'angine érythémateuse ou pultacée ou d'un énanthème bucco-pharyngé.

Tout ce tableau clinique peut se reproduire plusieurs fois, après chacune des injections d'une série d'Arséno, et il semble, lorsque la chose arrive, que les réactions sont de moins en moins fortes et peuvent même finir par ne plus se produire.

La durée des Erythèmes polymorphes varie entre quelques heures et 20 jours mais la durée moyenne la plus fréquente est de 3 à 6 jours.

Erythèmes Nouveux.

LEREDDE a observé un Erythème du type nouveux et il le décrit comme ayant été accompagné de poussée fébrile et d'arthralgie.

Cet accident suivit à quatre jours d'intervalle une première injection d'Arsénobenzène.

BRAUER en a également rapporté un cas dont le cours fut différent. Le cas de BRAUER évolua vers l'Erythème purpurique réalisant alors l'image clinique du Purpura rhumatoïde.

Ces Erythèmes nouveaux sont assez rares, nous n'avons pas eu l'occasion d'en rencontrer jusqu'ici.

OBSERVATIONS N^{os} 14, 17 et 20.

ERYTHRODERMIES

Tardives et insidieuses, voici les deux mots par lesquels nous voulons caractériser ces éruptions cutanées au début de cet article et ce sont ces deux caractères que le médecin devra toujours avoir présents à l'esprit afin de ne point se laisser surprendre.

Nous disons *tardives* car c'est une des caractéristiques les plus frappantes des Erythrodermies d'apparaître à la fin d'une série d'injections d'Arséno. Contrairement, en effet, à ce que nous avons dit au sujet des Eruptions érythéma-teuses qui surviennent presque invariablement entre quelques heures et 12 jours après la première dose de la série, les Erythrodermies apparaissent en moyenne de 3 à 6 semaines après cette première dose.

Mais ces limites représentent, comme nous le disons, une moyenne, et l'Erythrodermie peut apparaître plus précoce ou plus tardive. C'est ainsi qu'on a signalé les premiers symptômes 8 jours seulement après la première injection; ceci, croyons-nous, est tout à fait exceptionnel. Comme extrême limite on a rapporté une latence de 2 mois.

L'Erythrodermie survient donc entre 8 jours et deux mois après la première injection.

Ceci explique que cette éruption peut faire son début soit, ce qui est très exceptionnel, après la première injection comme GRÆN en signale un cas ; soit, ce qui est également très rare, après la deuxième injection comme le relate LATHAM ; soit, ce qui est déjà plus fréquent, après la troisième ou la quatrième injection ; soit enfin, ce qui est la règle générale, après les injections d'une série, qui vont de la cinquième à la quinzième.

Les observations publiées sont assez nombreuses et nous n'avons eu aucune difficulté à trouver dans la littérature les éléments nécessaires à la vérification de notre expérience clinique personnelle. Parmi les auteurs qui ont rapporté des cas d'Erythrodermie nous signalerons : BRAUER, KALL, SICARD et ROGER, DEGORCE, GOLDFARB, ARNING, THOMAS et MOORHEAD, LATHAM, BOUTELIER, MILIAN, BALLIARD, GRÆN, DIDRY, GOUBEAU, LÉVY, LAU, CHARGIN, TRIMBLE et nous-même. Nous en signalons ici quelques observations inédites.

Comme nous l'avons dit au commencement de cet article, le début des Erythrodermies est *insidieux*. Il est rare, en effet, qu'il soit annoncé par des prodromes à grand fracas, comme nous en avons vu si fréquemment dans les Eruptions érythémateuses.

Un des premiers symptômes qui peut précéder l'éruption est le Prurit que nous avons déjà traité dans un chapitre spécial. Prurit généralisé comme nous l'avons observé nous-même avec KALL, BALLIARD, SICARD et ROGER, HUDELO et RABUT ; ou, quelquefois, Prurit localisé, en particulier au pli du coude, comme le signale DEGORCE ; aux pieds et aux mains, comme nous l'avons observé nous-même une fois et une autre fois aux membres inférieurs.

Nous répéterons encore que ce signe doit éveiller

l'attention du médecin. Malheureusement son inconstance est évidente.

L'Œdème localisé peut également précéder l'Erythrodermie. Il a été signalé le plus souvent : à la face par THOMAS et MOORHEAD ainsi que par THIBAUT et SCHULMANN; aux paupières par BOUTELIER et enfin aux pieds et aux mains par DEGORCE.

Mais le Prurit et l'Œdème localisé font souvent défaut ; dans ces cas, l'Erythrodermie débute par une éruption érythémateuse qui peut se présenter sous presque chacune des formes que nous avons décrites dans les articles précédents.

Les observations rapportées décrivent comme éruption initiale une forme érythémato-vésiculeuse signalée par BLUM; une autre forme maculeuse à taches de dimensions variables signalée par KALL, GOLDFARB et BRAUER; encore une autre forme papuleuse lichenoïde prurigineuse signalée par BOUTELIER; et, enfin, une forme érythémateuse ortiée soit primitive comme celle signalée par HUDELO et RABUT, soit secondaire à une éruption maculeuse comme celle rapportée par BRAUER.

Dans d'autres cas encore, mais tout à fait à son début, l'éruption peut être localisée et se présenter sous la forme d'une plaque érythémateuse de coloration rosée, siégeant au niveau des plis articulaires et en particulier au pli du coude.

Cette localisation initiale n'est pas exclusive et il semble que le début localisé de l'Erythème annonciateur, soit parfois en rapport intime avec le point choisi pour faire l'injection médicamenteuse. Ceci est surtout fréquent dans les injections sous-cutanées et intramusculaires, mais, on a vu le fait survenir même dans les injections intraveineuses. La généralisation se fait alors rapidement, en quelques jours, et souvent en quelques heures seulement; elle apparaît ainsi

lorsque l'éruption localisée, déjà existante, ayant été méconnue on a prolongé le traitement arsénoïque.

D'ailleurs, comme nous l'avons déjà remarqué précédemment, tous les degrés intermédiaires existent entre les Erythèmes précoces et éphémères et les Erythrodermies tardives et persistantes. Nous savons par expérience combien il est parfois difficile de faire le départ entre un Erythème scarlatiniforme prolongé et une Erythrodermie à évolution rapide. Deux cas de cette espèce sont rapportés par PELON; leur durée fut respectivement de 21 et de 25 jours avec Erythème scarlatiniforme généralisé et exfoliation abondante. Dans les deux cas le traitement arsénoïque fut repris par la suite et ne détermina aucun accident.

Arrivée à son complet développement, l'Erythrodermie s'accompagne de symptômes généraux de sévérité très variable que nous décrivons plus loin.

Au point de vue objectif quatre signes la caractérisent :

- I. — La Coloration plus ou moins rouge des téguments.
- II. — La Desquamation.
- III. — L'Infiltration du derme et l'Œdème hypodermique.
- IV. — Le Suintement.

De ces quatre signes les deux derniers ne sont pas constants et cette inconstance détermine des types de caractères cliniques différents.

Il faut également savoir que ces signes ne surviennent pas simultanément et que leur ordre d'apparition est très variable.

C'est généralement la Rougeur généralisée qui s'installe la première. Ensuite c'est l'Œdème qui apparaît, mais il n'est pas rare de le voir précéder la rougeur comme nous

l'avons plusieurs fois noté dans nos recherches. Enfin, c'est la Desquamation qui peut précéder ou suivre l'Infiltration dermique et le Suintement mais qui, dans tous les cas, est le dernier symptôme à disparaître.

Nous décrivons donc trois variétés cliniques d'Erythrodermies.

A. — La plus bénigne qui pourrait peut-être trouver sa place entre les Eruptions érythémateuses sévères et les Erythrodermies intermédiaires. — Rougeur et Desquamation sans Œdème ni Suintement : Erythrodermie exfoliante sans œdème.

B. — Type de sévrité intermédiaire. — Rougeur généralisée, Infiltration dermique, Œdème et Desquamation sans Suintement : Erythrodermie exfoliante œdémateuse.

C. — La plus sévère enfin où se rencontrent tous les symptômes. — Rougeur généralisée, Infiltration dermique et Œdème plus ou moins prononcé, Desquamation et Suintement.

Ce dernier symptôme peut prendre une telle importance qu'à première vue l'on pourrait penser à une poussée d'eczéma aiguë généralisé si la desquamation caractéristique ne venait modifier le diagnostic du médecin averti.

Donc : Erythrodermies exfoliantes que nous appellerons eczématoïdes parce que suintantes et dont la gravité de plus en plus accentuée les rapprochera insensiblement du Phemphigus foliacé que nous décrivons avec les Lésions humides.

Nous prendrons les uns après les autres les symptômes particuliers des Erythrodermies, car nous considérons cette forme d'accident consécutif aux Arsénos comme l'une des plus importantes.

I. — *Rougeur* : Ce signe peut débiter par une coloration

des téguments comparable à celle des Eruptions érythéma-teuses.

Rose et légère à son début, la couleur se fonce peu à peu et passe ainsi à un rouge vif ou vineux semblable à celui de la fièvre scarlatine. Elle peut même varier légèrement et se présenter alors sous un aspect rose lila, livide, violacé, particulièrement aux membres inférieurs.

Souvent des îlots de peau saine échappent à l'Erythème.

La pression du doigt fait disparaître cette coloration, pendant une fraction de seconde laissant toutefois, selon MILIAN, persister une teinte jaunâtre et ecchymotique.

En même temps que ce signe on observe souvent une augmentation de la température superficielle.

II. — *Desquamation* : En général très précoce; ce signe fait son apparition entre le 10^{me} et le 15^{me} jour.

Il varie souvent non seulement d'intensité mais encore de caractère

Au début, on voit d'abord l'épiderme se fendiller, se craqueler, et les squames épidermiques se dessiner de plus en plus nettement. En certains points du corps et particulièrement aux plis de flexion ces fendillements peuvent devenir plus profonds et se présenter ainsi sous l'aspect de fentes sanguinolentes.

Ces squames, au début, de dimensions variables, parfois furfuracées, d'autres fois foliacées, sont presque toujours d'une minceur extrême. Par la suite elles augmentent en surface et en épaisseur, et, comme BRAUER le signale, il peut y avoir une véritable exfoliation pemphygoïde à grands lambeaux qui s'étend à de vastes régions, le plus souvent sur l'abdomen et dans la région dorsale.

C'est surtout aux extrémités que l'épaisseur des squames

peut atteindre son maximum et il n'est pas rare de voir la peau des doigts se détacher sous forme de doigtiers et celle de la plante des pieds sous forme de semelles.

Cette desquamation est quelquefois telle que le matin on trouvera le lit du malade rempli de copeaux ou de feuilles épidermiques.

III. — *Infiltration du derme et Œdème hypodermique :*

L'Infiltration du derme est un signe caractéristique, constant et durable.

La peau, généralement lisse et tendue, s'épaissit. Elle devient très rigide et il est impossible de la plisser. Cette rigidité est souvent si marquée qu'elle s'oppose à toute flexion, même aux mâchoires et aux grandes articulations.

D'autres fois, l'aspect superficiel de l'épiderme peut devenir légèrement grenu, mamelonné, et cette apparence provient de l'apparition de vésicules multiples et de dimensions variables. Ce caractère est surtout accentué au cou et aux extrémités : doigts, mains et avant-bras ; orteils, rebords plantaires et jambes.

Ces vésicules peuvent, dans certains cas, présenter l'image objective de la Dishydrose. Elles peuvent ne pas s'ouvrir ou au contraire, en se rompant, donner lieu au suintement que nous étudierons plus loin.

Quant à l'Œdème, comme nous l'avons déjà fait entrevoir, il peut prendre une allure et une sévérité variables suivant les cas différents.

Il peut rester localisé, et c'est alors à la face et aux chevilles qu'on le rencontre le plus fréquemment ; ou, plus prononcé, il peut se généraliser, devenir très étendu et affecter surtout la face et les membres inférieurs.

Ou, enfin, dans des cas plus graves, les paupières et

les lèvres se tuméfient à un point tel que la face devient méconnaissable : le malade ne peut ouvrir les yeux, ne parle qu'avec difficulté et ne peut sortir la langue de la bouche.

Les oreilles également s'œdématisent et deviennent rouges, déformées et douloureuses.

Il est rare que ce signe, ayant atteint une telle importance, persiste longtemps avec cette sévérité. Au contraire, il est parfois éphémère, ne durant que quelques heures, surtout dans les œdèmes localisés. Le plus souvent tout est rentré dans l'ordre en quelques jours mais il faut savoir que, même après la disparition complète de l'œdème généralisé, on pourra voir survenir de petites poussées d'œdème localisées aux paupières et aux oreilles.

IV. — *Suintement* : Le Suintement est un signe plus tardif et inconstant. Quand il existe, c'est lui qui frappe le plus l'œil du médecin et qui domine le tableau clinique.

Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus, il se produit par la rupture de vésicules multiples et de dimensions variables.

Dans d'autres circonstances il est consécutif à la desquamation, et, si l'on détache des squames, on peut voir, au-dessous d'elles, des surfaces rouges violacées, lisses et luisantes, parsemées du piqueté de multiples puits très petits par où s'échappe une sérosité plus ou moins abondante.

Ce suintement se localise fréquemment en des points divers dont les plus fréquents sont la face, les plis de flexion, la face interne des bras et des cuisses, les faces d'extension des pieds et des mains.

Un seul de ces points d'élection peut être atteint ou, au contraire, comme THIBAUT et SCHULMANN en ont rapporté deux cas, plusieurs de ces régions peuvent suinter en même

temps. A un degré de gravité encore plus élevé, tous les points que nous avons signalés seront atteints à la fois.

L'odeur de ces exudations séreuses est fade et fétide.

Dans les cas graves le suintement peut être si abondant qu'en quelques heures les draps du malade sont entièrement mouillés et qu'on est ainsi obligé de les changer plusieurs fois dans la journée.

Comme nous l'avons observé plusieurs fois, ces exudations s'infectent facilement.

Il se forme alors des croûtes épaisses d'un aspect impétigineux et l'Erythrodermie se complique de Pyodermite surajoutée.

Lésions des Phanères: Les lésions des phanères, quoique inconstantes, sont assez fréquentes. Plusieurs cas peuvent se présenter: ou bien il y a seulement une chute des cheveux comme l'ont signalé BRAUER, BLUM et BOUTELIER. Ou bien encore il y a chute, à la fois, des ongles et des poils comme cela s'est produit dans les observations de LAU et ARNING. Ou, enfin, on peut observer une chute des poils avec troubles trophiques des ongles.

Lésions Muqueuses: Ce sont aussi des lésions assez fréquentes qu'il n'est pas rare de rencontrer dans l'évolution des Erythrodermies. Elles peuvent survenir non seulement sur la muqueuse bucco-pharyngée mais sur la muqueuse de l'arbre trachéo-bronchique, sur les conjonctives, etc...

La muqueuse bucco-pharyngée, comme nous l'avons déjà dit, est incontestablement la plus fréquemment atteinte sous forme de stomatite ulcéreuse. Il peut également survenir une pharyngite érythémateuse avec œdème localisé

au pharynx et ces lésions peuvent se compliquer de rougeur de la langue avec desquamation de la muqueuse linguale.

THIBAUT et SCHULMANN ont signalé de l'œdème laryngé dont nous avons rapporté nous-même un cas. On a noté également du catarrhe trachéo-bronchique lorsque les lésions s'étendent du côté des poumons.

Plus rarement ce sont les muqueuses de l'œil qui sont envahies et THIBAUT et SCHULMANN, DEGORCE et GOUBEAU signalent quelques conjonctivites et quelques blépharo-conjonctivites dont nous rapportons nous-même une observation.

Symptômes subjectifs: Comme le signale BOUTELIER, les malades atteints d'Erythrodermie se plaignent de cuissons violentes, quelquefois si violentes que les malades restent le plus souvent découverts dans leur lit. Ceci, et la frilosité excessive qui leur semble particulière, font qu'ils exigent une température élevée dans leur chambre.

Mais plus fréquent et plus insupportable encore est le Prurit dont se plaignent ces malades. Toujours précoce et souvent intense, il s'aggrave pendant l'accentuation et diminue avec la rétrocession des poussées érythrodermiques successives. Il est presque toujours accompagné de lésions des ongles qui deviennent lisses, polis et brillants et dont le bord libre devient concave par usure.

Symptômes généraux: Les symptômes généraux qui peuvent survenir au cours des Erythrodermies sont nombreux et inconstants.

Les cas peu sévères sont généralement apyrétiques mais les exceptions à cette règle sont fréquentes.

Les cas graves au contraire sont habituellement accompagnés d'hyperthermie, soit pendant les premiers jours du

début, soit pendant une période plus ou moins longue au cours de l'évolution de la maladie.

Cette température qui atteint généralement 38 à 40° peut présenter des types différents. On la voit rester en plateau ou au contraire s'affirmer par des oscillations plus ou moins marquées. Cette dernière forme est encore plus accentuée dans les cas où une Pyodermie se surajoute à la période de suintement.

On retrouve également les phénomènes associés habituels: céphalée, courbatures, etc... et les phénomènes indicateurs d'intoxication: nausées, vomissements, diarrhée, etc...

Le foie attire souvent l'attention du médecin et il est relativement fréquent de rencontrer tous les symptômes d'insuffisance hépatique: sensibilité de l'hypocondre droit à la pression, urobilinurie, indicanurie, glycosurie alimentaire, élimination défectueuse du bleu de métylène, etc..., et ceux-ci peuvent s'accompagner d'ictère plus ou moins prononcé.

L'urine dévoile parfois une atteinte du rein: oligurie, albuminurie, cylindrurie, mais très fréquemment nous trouvons une urine sans albumine dans les rapports que nous avons étudiés.

Ce fait contraste singulièrement lorsqu'il survient dans les œdèmes généralisés que nous avons traités dans une autre partie de ce travail.

SICARD et ROGER ont observé les symptômes hépatiques et rénaux dont nous venons de parler chez des malades qui recevaient des doses massives d'Arsénobenzène: 1 gramme 80 par semaine; mais ils ne les ont pas observés dans les cas d'Erythrodermies provoqués par une administration

quotidienne de 0 gramme 15 à 0 gramme 30 de ce médicament.

Evolution : D'une manière générale les Erythrodermies évoluent vers la guérison mais il n'est pas très rare de les voir se terminer par la mort du malade.

Dans les cas où l'accident va se terminer favorablement, il est fréquent d'observer des poussées successives qui surviennent pendant la période de régression, au moment même où l'état général et où l'apparence des téguments font penser à une convalescence rapide et à une guérison prochaine. Le prurit augmente ou réapparaît et une poussée nouvelle précipite le malade dans une condition tout aussi mauvaise que celle d'où il commençait à sortir.

Tous les symptômes déjà disparus ou atténués réapparaissent avec leur sévérité première : rougeur de la peau, desquamation, suintement, etc..., et ces phénomènes peuvent se produire sur toute la surface de l'éruption du début ou au contraire ils peuvent se limiter et ne réapparaître que sur des zones variables en localisation et en étendue.

La durée des Erythrodermies est assez inconstante et l'évolution peut être achevée dans une période variant de 12 jours à 3 mois. Cependant, cette durée est fréquemment dépassée et de beaucoup. BOUTELIER cite un cas du service du Docteur THIBIERGE qui n'était pas encore guéri après 7 mois d'hôpital.

La durée moyenne la plus fréquemment observée est de un mois et demi à deux mois.

Des abcès et des furoncles peuvent venir retarder la guérison et modifier l'évolution de ces accidents cutanés. Les abcès, en général de peu de gravité, ont été décrits par SICARD et ROGER, GOLDFARB et GREEN.

Quelquefois il se produit également des Pigmentations généralisées ou localisées ainsi que des Kératodermies dont nous nous occupons séparément dans des chapitres spéciaux.

Enfin, il n'est pas très rare de voir des Erythrodermies aboutir à une issue fatale qui peut survenir entre 12 jours et deux mois après le commencement de l'Eruption cutanée.

Ainsi, LÉVY signale un cas avec un intervalle de 12 jours entre le début de l'accident et la mort. CHARGIN et LATHAM relatent deux cas avec un intervalle de 3 semaines. GOUBEAU et BRAUER rapportent deux cas avec un intervalle de 4 semaines, et enfin THIBAUT et SCHULMANN ont observé une Erythrodermie qui se termina par la mort au bout de 8 semaines. Cela donne un total de 6 morts pour les 38 observations des auteurs que nous venons de citer, soit une incidence de plus de 15 %.

Le plus souvent la mort survient :

1° à la suite de poussées successives d'Erythrodermie accompagnées d'escarres, de diarrhée et d'amaigrissement comme le relatent THIBAUT et SCHULMANN; ou

2° comme le cas est rapporté par LATHAM, dans le coma avec bronchopneumonie; ou encore

3° dans le cours d'une première poussée au milieu de fièvre élevée avec douleur dans la région hépatique comme l'a observé LÉVY; ou, enfin,

4° suivant BRAUER dans la prostration avec hyperthermie et diarrhée.

OBSERVATIONS INÉDITES N^{os} 16, 18 et 20.

LÉSIONS HUMIDES

HERPÈS

Lésion assez fréquente à la suite du traitement de la Syphilis par les nouveaux composés Arsenicaux, l'Herpès est toujours d'un pronostic très bénin.

C'est justement à cause de cette bénignité qu'il a été très souvent signalé mais presque jamais décrit en détail.

VOSS, NONELL et GUÉNOT signalent son apparition après la première dose (1) comme le rapportent LÉVY-BING et DURÈUX, mais il peut survenir tout aussi fréquemment après l'une quelconque des injections d'une série donnée.

Comme le Prurit ou comme l'Œdème simple, il peut se présenter isolé ou précéder un Exanthème ou enfin survenir pendant l'évolution de ce dernier.

BETTMANN dénonce la fréquence de l'Herpès après le traitement par le Salvarsan. WATANABE et FUJITANI signalent des Exanthèmes avec Herpès contemporain.

D'une manière générale on peut dire que l'Herpès provoqué par l'Arsénothérapie suit la distribution habituelle des Herpès en général.

C'est ainsi que QUEYRAT attire l'attention sur sa fréquence au niveau des joues.

(1) GUÉNOT. — Observations : 807, 512, 442, 515.

Suivant WERTHER et BETTMANN, les poussées d'Herpès consécutifs aux injections d'Arséno se localiseraient le plus souvent à la face ou aux organes génitaux.

Nous avons eu personnellement un malade au « West Side German Dispensary », de New-York City, en 1914, qui, après chaque injection de Salvarsan faisait invariablement une poussée d'Herpès sur le prépuce dans la zone cutanée contiguë à la cicatrice de son chancre initial: le même accident s'est reproduit après chacune de six injections consécutives.

Des cas d'Herpès ont encore été signalés sur les paupières (1), sur le pavillon de l'oreille (2), sur le gland (3), sur la langue, sur l'amygdale, sur les doigts, sur les grandes lèvres, etc...

L'étendue de ces lésions herpétiques est très variable.

C'est ainsi que LÉVY-BING et DURÉUX signalent une éruption couvrant toute la lèvre supérieure, la lèvre inférieure, empiétant à la fois sur la joue gauche et sur le menton avec quelques vésicules herpétiques sur la langue et sur les gencives. Cet Herpès mit un mois entier à disparaître.

Enfin, un cas encore plus étendu d'Herpès a été décrit par KALL: Observation IV. Il s'agit d'un jeune homme de 25 ans qui présente des syphilides papuleuses.

Il reçoit:

28 Mars, 0 gramme 75 de Néosalvarsan en injection intraveineuse.

1 Avril, 0 gramme 90 de Néosalvarsan en injection intraveineuse également.

4 Avril, 1 gramme 50 de Néosalvarsan en injection intramusculaire, dans la fesse.

5 Avril, Le malade présente une réaction d'Heirxheimer avec céphalée. La température atteint 38° 3, puis 38° 9.

6 Avril, La température monte à 40° 9.

7 Avril, La température est encore à 40°.

Sur tout le tronc et les membres apparaissent des groupes diffus, mal limités de vésicules sur fond légèrement érythémateux.

19 Avril, L'éruption est presque complètement guérie.

NONELL a signalé que, dans l'Herpès, il peut se produire des poussées successives et, dans un cas qu'il décrit, trois jours après une injection de 0 gramme 35 de Salvarsan, il se produisit une Angine herpétique avec un Herpès du côté gauche du nez et des lèvres. Sept jours après survint une deuxième poussée localisée, cette fois, sur la première articulation phalangienne de l'annulaire gauche.

MASSIA, de Lyon, nous a signalé verbalement le cas d'un de ses malades qui fit des poussées d'Herpès répétées au cours du traitement par l'Arsénobenzène et ces poussées continuèrent à se produire après la cessation du traitement.

Il est heureux que le pronostic de l'Herpès soit tout à fait bénin. A peine de temps en temps le voit-on s'accompagner de légers phénomènes fébriles.

Leur évolution est généralement rapide, et en peu de jours ils aboutissent à la guérison.

L'Herpès simple n'implique donc pas la suspension du traitement et aucun auteur ne signale de complications ou de nouveaux accidents dans les cas où l'Arsénothérapie a été continuée malgré leur apparition.

OBSERVATION INÉDITE N° 16.

ZONA

C'est HUTCHINSON, qui, le premier, en 1864, signala l'apparition du Zona dans l'arsénicisme et dans la médication arsenicale interne et qui, par quelques cas, établit une corrélation étroite entre l'Arsenic et l'Eruption cutanée.

On pourrait se demander tout d'abord, si les Zonas que présentent certains de nos malades sont bien dus aux Arsénos. On sait, en effet, que cette manifestation cutanée n'est pas une rareté dans le cours de la Syphilis. Mais, s'il en était ainsi, depuis l'introduction des Arsénos en thérapeutique antisyphilitique, le nombre de cas de Zonas aurait singulièrement augmenté et cela sans cause apparente.

D'autre part, il existe de telles coïncidences, qu'il est impossible de leur rester indifférent et c'est pour cela que de nombreux auteurs admettent chez les syphilitiques une relation de cause à effet entre le médicament et les Zonas qui se produisent dans le cours de l'Arsénothérapie.

Les coïncidences surviennent d'ailleurs fréquemment et cela seul, est déjà un commencement de preuve. Mais d'autres faits, plus importants encore, tendent à prouver cette relation entre le médicament et l'accident cutané. C'est ainsi que BRAUER donne comme preuve absolue de la relation étiologique le fait que, dans certains cas, le Zona apparaît justement dans la région même où l'injection intramusculaire ou sous-cutanée a été faite.

Cette apparition peut survenir soit immédiatement après la première dose, soit après une dose quelconque, soit,

même, plusieurs semaines après la fin d'une série d'injections.

Ainsi LEDERMANN signale l'apparition d'un Zona le jour même d'une première injection. MEYER le voit survenir deux jours après et BETTMANN quatre jours après la dose initiale.

BRAUER rapporte un Zona 4 jours après une injection intramusculaire, précisément dans la région où la piqûre avait été faite.

KLINGMULLER relate une éruption semblable 6 jours, MUCHA 7 jours et CÆTINGER 8 jours après la première dose d'Arséno.

Mais des périodes beaucoup plus longues entre dose et accident sont rapportées par divers auteurs. Ainsi SERRANO et SAINZ de AJA relatent un intervalle de 14 jours.

Tous les cas que nous venons de signaler ci-dessus se sont produits après une dose initiale : on comprendra que plus nombreux encore sont les cas rapportés après plusieurs injections. Nous ne citerons qu'une partie de ceux que nous avons rencontrés dans la littérature scientifique.

GUÉNOT signale un Zona le jour d'après (1) et dans un autre cas 8 jours après (2) la 3^me injection ; CÆTINGER rapporte 3 placards zostériformes 10 jours après une 3^me piqûre.

Mais de plus grands intervalles peuvent s'écouler entre la cessation de l'Arsénothérapie et l'apparition du Zona.

Ainsi BRAUER d'un côté et KANNENGIESSER de l'autre signalent un intervalle de 21 jours ; STUMPKE et BRUCKMANN de 23 jours, et GUÉNOT de 25 jours (3).

GUÉNOT, — Observations : (1) 407 ; (2) 513 ; (3) 440.

Cependant, dans ces cas très particuliers, pour pouvoir incriminer l'Arséno, il reste à démontrer que le Zona n'est pas une simple coïncidence ou n'a pas à son origine l'infection syphilitique. Cette démonstration nous semble bien impossible.

Voyons maintenant la distribution anatomique des Zonas.

On les a signalés un peu partout et, dans leur fréquence, ils semblent bien garder la distribution qu'on leur connaît depuis très longtemps.

Le plus souvent ils se produisent dans la région thoracique, puis, par ordre de fréquence, dans la région ophthalmique, la région fessière, quelques-uns enfin sont localisés aux pieds et aux mains.

Mais à côté de ces cas, on relate quelques localisations extraordinaires. C'est ainsi que l'un des deux cas de BRAUER était situé autour du foyer de nécrose consécutif à une injection sous-cutanée dans l'espace interscapulaire gauche.

Il arrive quelquefois de rencontrer une forme de Zona plus grave que celle dont nous venons de parler : c'est le Zona gangréneux. Il a été signalé par LEDERMANN qui l'a vu survenir à six centimètres environ du point d'injection. Au début, le Zona était absolument typique mais, en peu de jours, il aboutit à la nécrose et cette nécrose n'était pas encore guérie au bout de six semaines.

ÆTTINGER signale un cas semblable localisé sur le territoire de l'ophtalmique ; la moitié gauche du nez, la paupière gauche et le sourcil gauche étaient envahis. Selon cet auteur il fallut plus d'un mois pour que ce zona disparût complètement et pour que les ulcérations consécutives se guérissent en laissant une cicatrice à leur place.

Dans toutes les formes cliniques de Zonas consécutifs

aux Arsénos, il est possible que l'évolution se fasse presque sans symptômes généraux ou, qu'au contraire, ces symptômes généraux prennent une certaine importance : phénomènes douloureux, délire, etc....

Au début ou pendant le cours de l'Arsénothérapie l'apparition d'un Zona n'est pas en général une indication de suspension temporaire ou définitive du traitement. (1)

Le traitement sera donc poursuivi ou repris avec prudence et tout nouvel accident interprété avec soin.

Mais, il faut néanmoins savoir, que, dans quelques cas, des récidives peuvent se produire ainsi que le signalent SERRANO et SAINZ de AJA dont un malade présenta un Zona typique de la région fessière 14 jours après une première injection de 0 gramme 30 d'Arsénobenzène.

Un mois plus tard on essaya de reprendre le traitement par les Arsénos et le malade présenta un Zona ophtalmique après la première injection de cette reprise.

OBSERVATION INÉDITE N° 16.

(1) GUÉNOT. — Observations: 44 et 513.

DERMITE ECZÉMATIFORME

Au cours de la médication arsénoïque cette forme d'éruption se produit assez fréquemment.

Elle débute le plus souvent, comme le dit MASSIA, par des plaques érythémateuses s'accompagnant de réactions inflammatoires marquées et siégeant de préférence dans le voisinage des articulations et particulièrement au niveau des plis articulaires: coude, poignet, aisselle, aine, etc... ainsi que sur le cou et sur la face.

En général, ces plaques sont très prurigineuses et il est fréquent de voir le prurit annonciateur les précéder. De petites vésicules font leur apparition et l'image objective se complète par l'apparition d'une desquamation plus ou moins accentuée.

Arrivée a son complet développement la Dermite eczématiforme ressemble d'assez près à l'Eczéma séborrhéïque.

Nous n'avons pas classé cette forme d'éruption localisée dans le chapitre des Erythrodermies (C: Erythrodermie exfoliante eczématoïde) car l'Erythrodermie est un accident généralisé. Mais il n'en est pas moins vrai que la Dermite eczématiforme est souvent le point de départ d'Erythrodermies sévères.

Dans ces cas les lésions, localisées tout d'abord, s'étendent peu à peu à tout le tégument et peuvent conserver leur caractère initial ou au contraire augmenter leur sévérité.

D'après MASSIA, l'apparition de cette forme d'accident est une contre-indication définitive à l'emploi des Arsénos, et, si la médication arsénoïque est suspendue au début des phénomènes cutanés, tout rentre dans l'ordre en quelques jours.

OBSERVATIONS INÉDITES N^{os} 19 et 20,

FORMES BULLEUSES

Nous avons déjà mentionné la formation de vésicules dans l'Herpès et dans le Zona. Mais ces lésions, en augmentant de grandeur, peuvent devenir considérables et c'est alors qu'on leur donne le nom de « Bulles ».

Accompagnées d'une Erythrodermie exfoliative elles constituent le Pemphigus foliacé dont nous nous occuperons plus loin:

Nous ne viserons sous ce titre que des cas très rares où ces bulles constituent l'élément essentiel de l'accident.

C'est à cette classe de cas qu'appartient l'observation de HUDELO, MONTLAUR et BODINEAU.

Une malade atteinte de syphilides tuberculo-croûteuses et de stomatite mercurielle est mise au traitement anti-syphilitique par le Novarsénobenzène. Après la quatrième injection la malade présente une poussée de Pemphigus généralisé caractérisé par des bulles volumineuses, à contenu clair et limpide, reposant sur la peau saine ou sur des lésions syphilitiques en voie de régression.

Les mêmes auteurs signalent un autre cas chez une syphilitique à la période secondaire.

Cette femme reçoit une première injection de Novarsénobenzène de 0 gramme 30, puis une deuxième de 0 gramme 45 à deux jours d'intervalle. Deux jours après la dernière injection apparurent de nombreuses bulles de petites dimensions sur les avant-bras. Ces auteurs continuèrent le traitement et firent ainsi deux nouvelles injections sans réaction importante.

Enfin BÉCHET signale un cas dans lequel, 36 heures après

une 3^{me} injection d'Arsénobenzène, une éruption bulleuse grave fit son apparition avec quelques éléments sur la muqueuse de la bouche. Ces bulles étaient de grande dimensions et quelques-unes avaient jusqu'à deux centimètres de diamètre. Il fallut 4 semaines pour guérir cet accident.

Malgré la continuation du traitement dans un des cas mentionnés ci-dessus, nous devons dire que, d'une façon générale, les syphiligraphes pensent qu'une lésion bulleuse quelconque entraîne toujours avec son apparition la cessation immédiate et définitive de tout traitement par les Arsénos.

PEMPHIGUS FOLIACÉ

C'est une forme assez rare d'Accidents cutanés puisque, dans toutes nos démarches pour rechercher des cas inédits, nous n'avons pu la rencontrer une seule fois.

Le début peut n'être accompagné d'aucun symptôme général, d'aucun trouble digestif, d'aucun prurit.

L'accident peut s'annoncer d'emblée par l'apparition de bulles et une Erythrodermie exfoliante faire son apparition par la suite. Ou, comme cela s'est produit dans le cas du Professeur NICOLAS, de Lyon, rapporté par GREENBERG, les soulèvements épidermiques sont d'abord localisés aux extrémités puis généralisés.

Au début, les bulles de dimensions variables peuvent être en petit nombre, rares et discrètes, puis augmenter rapidement jusqu'à devenir suffisamment nombreuses pour être confluentes en quelques points.

Dans ces confluences, le soulèvement épidermique peut être d'une étendue considérable.

La durée des bulles est très courte à cause de la fragilité de l'épiderme qui les recouvre et lorsqu'elles sont rompues, elles laissent apparaître au-dessous d'elles un derme œdématisé, grenu et suintant.

Il se produit en même temps, une desquamation qui constitue le symptôme caractéristique du Pemphigus foliacé.

Lorsque les bulles se vident de leur contenu, leurs parois très minces et très faibles, s'affaissent sur le derme, se dessèchent peu à peu et forment des squames, au-dessous desquelles se forment d'autres bulles éphémères qui crèvent

à leur tour pour permettre la formation de nouvelles squames, etc...

Ces squames sont le plus souvent lamelleuses; elles présentent un aspect gaufré et sont assez grandes. Produites en quantité énorme, elles ne sont pas encore détachées que d'autres lamelles se forment au-dessous d'elles et que chaque nuit le malade remplit son lit de copeaux épidermiques.

Cette desquamation donne au malade un aspect foliacé tout spécial.

Dans tous les cas il se produit également un suintement abondant, clair, qui forme par son mélange avec les squames un magma jaunâtre d'odeur repoussante.

Le pronostic de ces cas de Pemphigus foliacé consécutifs aux Arsénos a été bénin dans les quelques cas que l'on a rapportés. Ceci doit être mis en opposition avec l'évolution grave et le pronostic fatal des Pemphigus foliacés en général.

L'apparition d'un tel accident doit, suivant le Professeur NICOLAS, faire abandonner définitivement tout traitement par les Arsénos.

FORMES RARES

KÉRATODERMIES ET CANCER ARSENICAL

Kératodermies. — Contrairement à ce qui se produit dans les intoxications par l'Arsenic, les Kératodermies sont une complication relativement exceptionnelle des Arsénos.

Nous avons eu personnellement l'occasion d'en observer 2 cas.

Le premier à New-York, en février 1914, le deuxième dans le service du Professeur JEANSELME, à Saint-Louis.

Les observations de Kératodermies que nous avons trouvées dans la littérature scientifique sont peu nombreuses.

BRODFELD les signale comme une possibilité dans le cours de l'Arsénothérapie.

PHILIP relate un épaissement, une sécheresse et une perte d'élasticité de l'épiderme corné de la surface palmaire des mains et de la plante des pieds à la suite d'une dermite desquamative surtout marquée aux extrémités des membres. Il en résulte une Kératose, brune, verruqueuse, surtout marquée sur les pouces et les petits doigts.

Cet auteur, attire spécialement l'attention sur le fait que cette Kératose s'est développée après la fin de la desquamation et il la classe comme une Kératodermie arsénicale.

SICARD et ROGER signalent également une observation de Kératodermie consécutive à des injections de Novarsé-nébenzène.

Contrairement aux opinions exprimées par PHILIP, WECHSELMANN prétend que les Kératodermies signalées après les Arsénos n'ont rien de commun avec celles qui surviennent dans les cas d'intoxications arsénicales. Il considère les Kératodermies consécutives à l'Arsénothérapie comme le résultat habituel de la desquamation et dit qu'elles sont totalement différentes des Kératoses à la fois dures et élastiques observées dans l'Arsénicisme.

OBSERVATION INÉDITE N° 3.

Cancer Arsénical. — Quelques auteurs ont pensé que les Arsénos pouvaient favoriser l'apparition ou le développement de Néoplasies malignes.

Nous n'avons pas rencontré de faits précis qui nous permettent de discuter cette question et nous ne faisons que mentionner l'idée en passant.

Toutefois, nous ajouterons qu'aucune preuve n'a été fournie jusqu'ici à l'appui de cette théorie qui, par conséquent, reste à l'état de simple hypothèse.

ULCÉRATIONS MUQUEUSES ET STOMATITE ULCÉREUSE

Ces accidents peuvent survenir soit seuls, soit en compagnie d'accidents cutanés.

BRAUER signale, cinq heures après une injection de Salvarsan, une Conjonctive survenue isolément. Comme le fait remarquer cet auteur, la sensibilité de la peau et des muqueuses est différente vis-à-vis d'un même poison.

C'est ainsi que l'Exanthème iodique peut survenir chez un malade sans atteinte des muqueuses ou qu'au contraire, il peut se produire une Conjonctivite et un Coryza iodiques sans accident épidermique. Il est possible également de voir coexister dans l'Iodisme les lésions cutanées et les lésions muqueuses: l'Enanthème vient alors compliquer l'Exanthème.

Ces trois éventualités peuvent également se produire dans l'Arsénothérapie.

La muqueuse bucco-pharyngée est incontestablement la plus fréquemment atteinte. C'est la Stomatite ulcéreuse que l'on observe, en effet, le plus généralement.

On a assez souvent constaté également des lésions de la conjonctive et des muqueuses des voies respiratoires donnant parfois l'image d'une laryngite avec œdème laryngé, ou encore, d'un catarrhe trachéo-bronchique.

On a signalé d'autre part des troubles gastro-intestinaux avec vomissements et diarrhée que l'on a interprétés comme une manifestation d'un Enanthème intestinal. Le fait n'est pas prouvé et, personnellement, nous préférons voir dans ces accidents un phénomène d'élimination des Arsénos.

OBSERVATIONS INÉDITES N^{os} 10, 13, 16 et 18.

III. — DONNÉES ÉTIOLOGIQUES

Les facteurs qui peuvent favoriser les Eruptions cutanées au cours de l'Arsénothérapie sont très nombreux, et, dans le plan que nous publions au début de notre travail, nous avons donné la liste de ceux qui nous semblent être les plus importants. Nous les étudierons successivement.

I. — MÉDICAMENT.

Arsénobenzène, Salvarsan, 606, Arsphénamine.

Novarsénobenzène, Néosalvarsan, 914, Néoarsphénamine.

Galyl, 1116.

Luargol, 102.

Sulfarsénol.

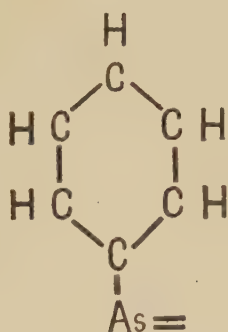
Discuter leurs relations, leur importance, leurs indications.

Avant de nous engager dans l'étude individuelle de ces médicaments, nous croyons utile d'exposer d'une façon sommaire la constitution de la molécule des différents Arsénos et les diverses étapes qui ont abouti à leur construction.

Nous donnerons les formules chimiques car il nous semble que le médecin praticien, dont les connaissances chimiques sont forcément limitées, doit, néanmoins, être capable de comprendre une formule, au même titre qu'il est capable de comprendre le plan d'un hôpital dont il surveille l'édification.

Les recherches de pharmacologie expérimentale ont établi qu'un dérivé arsenical organique, pour être tréponémi-

cide, devait renfermer, dans sa molécule le groupement phénylarsenic :



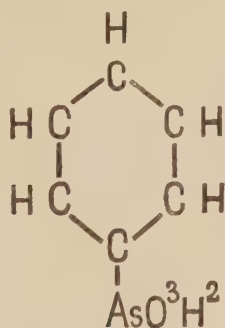
FORMULE 1

Groupe Phénylarsenic.

Tous les dérivés arsenicaux employés dans le traitement de la Syphilis, de la Fièvre récurrente et de la Trypanosomiase ont, en effet, ce groupement, et se rattachent :

soit à l'Acide Phénylarsinique,

— Groupe Arsinique :

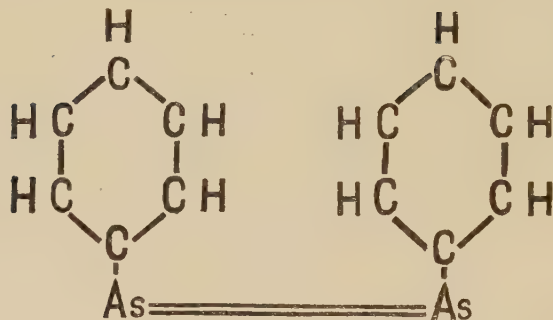


FORMULE 2

Acide Phénylarsinique.

soit à l'Arsénobenzène,

— Groupe Arséno :



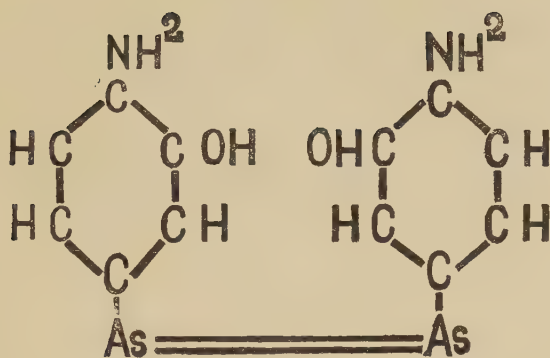
FORMULE 3

Benzène-Arséno-Benzène.

Contrairement à ce que pensent beaucoup de médecins, ce corps n'est pas de découverte récente et ce sont MICHAËLIS et SCHULTE qui, les premiers, l'ont préparé, en 1881. (1)

Le Dioxydiaminoarsénobenzène se rattache précisément au Benzène-Arséno-Benzène dont nous venons de donner la formule. Il en dérive, en effet, par substitution de deux atomes d'Hydrogène de chacun des groupes C^6H^5 , l'un par un groupement aminogène NH^2 , l'autre par un Oxhydrile phénolique OH . La formule du Dioxydiaminoarsénobenzène peut donc être ainsi représentée :

(1) *Bérichte der Deutschen chemischen Gesellschaft*, t. XIV, p. 912, 1881.



FORMULE 4

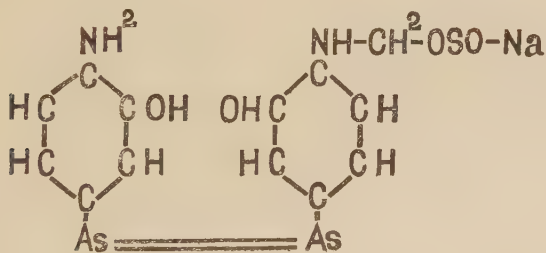
Dioxydiaminoarsénobenzène.« *Arsénobenzène* ».

C'est ce corps qui fut introduit en thérapeutique en 1910, d'une manière « un peu » (!) bruyante comme le dit le Professeur RICHAUD, sous le nom de 606 par EHRLICH.

En 1912, EHRLICH présenta, sous le nom de 914, un produit qu'il obtint par condensation du 606 avec du Formaldéhyde-sulfoxyrate de sodium. La condensation se fait par l'union de ce corps, dont la formule est



avec l'un des groupes aminogènes du 606 comme l'indique le schéma suivant :



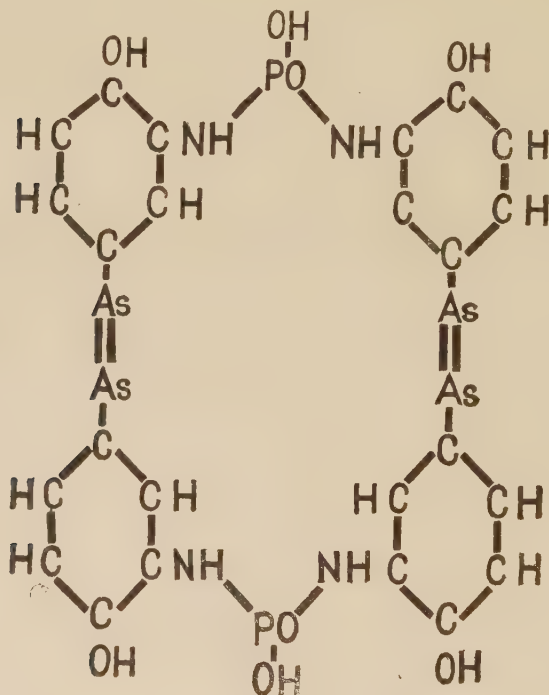
FORMULE 5

Dioxydiaminoarsénobenzène monométhylène sulfoxyrate de soude« *Novarsénobenzène* ».

Nous voyons donc que le Novarsénobenzène n'est pas autre chose que de l'Arsénobenzène dont un groupe aminogène NH^2 est en quelque sorte bloqué par une molécule de Formaldéhyde-sulfoxylate de sodium.

MOUNEYRAT, dont les travaux magnifiques au sujet de la chimie des Arsenicaux sont universellement connus, a obtenu en utilisant divers agents de blocage plusieurs dérivés nouveaux

Le *Galyl* ou *IIIb* n'est pas autre chose que de l'Arsénobenzène dont les deux groupes aminogènes NH^2 sont bloqués, chacun par une fonction acide de l'Acide phosphorique.



FORMULE 6

Tétraoxydiphosphotétraaminodiarsénobenzène.
« *Galyl* ».

Deux molécules d'Arsénobenzène et deux molécules d'Acide phosphorique s'unissent et l'on obtient le corps ci-dessus.

Mais nous ne pouvons nous étendre — on comprend facilement ces formules et les diverses étapes qui, du groupe phénylarsenic nous ont conduits au Galyl en passant par le Benzène-Arséno-Benzène, l'Arsénobenzène et le Novarsénobenzène.

Nous n'insisterons pas davantage et nous ne donnerons pas les formules du *Ludyl* ou 1151 de MOUNEYRAT et du *Sulfarsénol* qui ne pourraient rien ajouter à la clarté de ce sujet.

Ce que nous devons nous rappeler, et nous le répéterons encore une fois, c'est que l'action tréponémicide des composés organiques de l'Arsenic réside dans le groupement phénylarsenic (Formule N° 1) incorporé dans leur molécule.

* * *

Les divers médicaments, et, parmi eux, les Arsenicaux et les Arsénos dont nous venons de parler, diffèrent les uns des autres non pas seulement par leur composition chimique mais par leur constitution moléculaire. En d'autres termes, leur édifice moléculaire diffère non seulement par la masse mais également par l'architecture.

Et, la chose a une importance capitale car, alors, ce n'est plus le pourcentage d'Arsenic contenu dans l'Arséno qui va déterminer sa toxicité.

Le fait est si vrai, qu'un malade succomberait certainement si on lui donnait, sous forme d'Acide arsénieux, la même quantité d'Arsenic qu'on peut impunément lui administrer sous forme de Novarsénobenzène par exemple.

Mais nous ne connaissons pas encore exactement dans tous ses détails l'architecture de ces édifices moléculaires et il est difficile sinon impossible de baser la discussion de la toxicité des différents Arsénos sur ces faits qui ne sont encore que des données théoriques partiellement confirmées, il est vrai, par l'expérimentation.

Ne pouvant nous servir ni de la teneur en Arsenic métalloïdique qui n'indique rien ni de la constitution moléculaire qui nous est imparfaitement connue, nous sommes obligés, pour nous faire une idée approximativement exacte de la toxicité de ces Arsénos, de nous tourner à la fois vers le laboratoire d'expérimentation biologique et vers la clinique pour les interroger.

La littérature scientifique nous a vite appris que l'on était pas tout à fait d'accord sur la fréquence des Accidents cutanés consécutifs aux différents médicaments de la série des Arsénos.

Ainsi, STÜHMER, le premier, prétendit que le Novarsénobenzène donnait plus fréquemment lieu à des Eruptions cutanées que l'Arsénobenzène.

LEREDDE ensuite, puis MILIAN, s'élevèrent contre cette assertion et dirent, chacun de leur côté, que les accidents cutanés provoqués par le Novarsénobenzène n'étaient pas plus fréquents que ceux provoqués par l'Arsénobenzène.

Certains auteurs par contre, surtout ceux de l'Ecole de Lyon, pensent que les éruptions sont beaucoup moins fréquentes après le Novarsénobenzène qu'après l'Arsénobenzène. C'est l'avis du Professeur NICOLAS et c'est également celui de LACAPÈRE qui dit que les éruptions sont « assez rares avec le Galyl, rares avec l'Arsénobenzène et le Diso-
« doluargol, très rares avec le Novarsénobenzène. »

Voyons rapidement maintenant qu'elle est l'importance

relative de chacun des Arsénos dans la médication antisyphilitique.

Arsénobenzène et Novarsénobenzène. — Il est aujourd'hui universellement admis que le *Novarsénobenzène* est moins actif que l'*Arsénobenzène* et cela reste vrai même si l'on emploie une dose une fois et demie plus forte comme il est d'usage de le faire. Le *Novarsénobenzène* est d'autre part plus altérable et subit plus facilement l'oxydation, dont nous parlons d'autre part, au contact de l'air. Ces faits font que l'on a une tendance aujourd'hui à retourner à l'*Arsénobenzène* et cette tendance nous semble justifiée.

Des cas de Syphilis precox maligna ont été apparemment guéris par l'*Arsénobenzène* alors que le *Novarsénobenzène* n'avait été suivi d'aucun résultat.

Les solutions de *Novarsénobenzène* sont préparées plus facilement que celles de l'*Arsénobenzène*, mais ce faible avantage s'efface devant l'importance de la puissance trépoménicide de ce dernier.

Galyl. — Le *Galyl*, d'après MOUNEYRAT, BEURMANN, TANON, BALZER, etc..., n'est ni altérable, ni congestionnant, ni neurotrope.

Cela explique la rareté des accidents graves après son administration.

En 1916, MOUNEYRAT écrivait :

« Le 1116 n'a causé ni accident grave, ni mort, bien
« qu'à l'heure actuelle on dépasse le chiffre de 2.500.000
« injections intraveineuses. »

D'autre part, il est plus actif tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique et il amène plus rapidement la séro-réaction à la négative,

Luargol. — Le *Luargol* est, suivant FOURNIER, RENAULT, GUÉNOT, DALMIER, LÉVY, FRANKEL et DANYSZ, très actif et très bien supporté. D'après ce dernier, il serait 10 fois (?) plus actif que l'Arsénobenzène lui-même.

HUDELO et MONTLAUR le préférèrent à l'Arsénobenzène et au Novarsénobenzène, surtout à la période tertiaire, mais suivant ces auteurs son efficacité serait identique à celle de l'Arsénobenzène et du Novarsénobenzène pendant les périodes primaire et secondaire.

Le *Luargol*, toujours d'après HUDELO et MONTLAUR, semble facilement toxique surtout en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, même légère.

Sulfarsénol. — Le *Sulfarsénol* a été introduit depuis peu de temps dans la Thérapeutique antisyphilitique, mais son expérimentation clinique encore incomplète, ne permet pas de tirer de conclusion définitive.

Les fabricants annoncent qu' « a égalité de dose il est
« quatre fois moins toxique que le 606 et trois fois moins
« que le 914 » ; et encore qu' « il possède sur tous les autres
« Arsénobenzènes l'avantage de pouvoir être injecté « sous-
« cutanément » à de très hautes doses. Il permet donc d'em-
« ployer un traitement intensif et dépourvu de danger
« même chez les personnes qui sont habituellement sujettes
« à des crises nitritoïdes ; chez les enfants, les vieillards,
« les malades exténués, cette voie d'application, exclue pra-
« tiquement tout danger. »

Ces prétentions ne semblent nullement justifiées.

Nous devons dire ceci, au bénéfice de la vérité scientifique, c'est que des accidents dus au *Sulfarsénol* ont été dissimulés pour des raisons faciles à comprendre, à la requête du laboratoire de fabrication.

Deux cas sont venus à notre connaissance en dehors de celui publié par HUDELO :

Cas X.... et cas Y....

On nous a vaguement parlé du cas X..., sans vouloir nous donner aucune précision à son sujet. C'était un Erythème desquamatif généralisé et l'on nous a fait promettre de ne donner aucune particularité qui puisse permettre de le situer.

Quand au cas Y..., « de la plus haute gravité et des plus intéressants », un de nos confrères nous l'avait promis le vendredi pour le lundi matin. Dans cet intervalle, nous a-t-il déclaré, une démarche des fabricants intervint, et, malgré la promesse formelle qui nous avait été faite, le cas ne nous fut pas communiqué.

Cette attitude est regrettable et nous pensons qu'elle est à la fois contre l'avancement scientifique et contre l'intérêt des malades.

Les médecins ont le droit d'être mis au courant de la valeur *réelle* de tous les produits qu'ils doivent employer et ceci pour la plus grande sécurité du malade, sans considération aucune pour les intérêts commerciaux qui peuvent se trouver lésés.

La Science Médicale est une chose et le commerce en est une autre.

2. — VOIE EMPLOYÉE.

Buccale, Sous-Cutanée, Intramusculaire, Rectale, Veineuse, Intrarachidienne.

Depuis leur introduction dans l'arsenal thérapeutique, les Arsénos ont été administrés par les voies que nous indiquons ci-dessus.

Nous dirons quelques mots seulement sur chacun de ces moyens d'administration :

Voie buccale. — La voie buccale est aujourd'hui complètement abandonnée.

MOUNEYRAT déclare, et ceci est en accord avec notre expérience personnelle, que les Arsénos ainsi administrés sont inactifs.

Voie sous-cutanée et Voie intramusculaire. — Ces voies que l'on a employées fréquemment au début de la médication arsénoïque sont aujourd'hui tombées en défaveur. Cela s'explique facilement et nous semble pleinement justifié.

En effet, non seulement les Arsénos paraissent bien moins actifs lorsqu'ils sont injectés sous la peau ou dans les muscles mais encore ces injections sont extrêmement douloureuses.

D'un autre côté les accidents locaux et les accidents cutanés généraux que nous avons déjà décrits étaient en ce temps beaucoup plus fréquents qu'ils ne le sont depuis que la voie intraveineuse est presque exclusivement employée.

ZILLER, parlant des accidents cutanés, donnait une incidence de 10 % dans les cas traités par les Arsénos en injections sous-cutanées ou intramusculaires.

Voie rectale. — On a également essayé d'administrer les Arsénos par la voie rectale et certains auteurs l'ont très vivement recommandée.

Nous n'avons pu trouver aucun accident qui soit consécutif à ce mode d'administration. Ceci tient probablement à ce que les Arsénos sont moins actifs lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme par ce moyen.

MASSIA qui a eu l'occasion d'essayer assez souvent la voie intrarectale déclare que les Arsénos ainsi administrés « ne sont pas actifs du tout ».

Voie veineuse. — La voie veineuse est aujourd'hui la plus fréquemment employée: c'est évidemment la voie de choix car c'est la plus active.

On observe moins d'accidents locaux, et moins aussi d'accidents cutanés généraux, depuis qu'elle s'est substituée d'une manière presque absolue aux voies sous-cutanée et intramusculaire.

TOMASCZEWSKI était même allé jusqu'à prétendre au début des injections intraveineuses que l'on n'observait pas d'Erythèmes tardifs lorsque les Arsénos étaient administrés par cette voie.

Bientôt FRÜHWALD réfutait cette assertion en publiant les 3 premières observations d'Erythèmes tardifs consécutifs aux injections intraveineuses.

Depuis cette époque, déjà reculée, la fréquence des éruptions cutanées semble avoir augmenté mais sans atteindre cependant l'incidence de 10 % signalée par ZIELER dans l'administration sous-cutanée et intramusculaire.

Ce même auteur, d'accord en cela avec HATA, n'a, en effet, observé d'accidents cutanés provoqués par les Arsé-

nos que dans 1 % des cas, depuis l'introduction des injections intraveineuses.

Voie intrarachidienne. — Cette voie a été expérimentée pour le traitement des cas de syphilis du système nerveux central par quelques syphiligraphes et par nous-même dans le service du Docteur GOLDENBERG, du « *Mt Sinai Hospital* », de New-York.

Elle est à peu près abandonnée en France et cela pour plusieurs raisons : d'abord ses résultats sont inconstants ; ensuite, elle donne quelquefois lieu à des accidents nerveux graves et impressionnants (crises convulsives, céphalée, etc...) ; enfin elle est extrêmement douloureuse.

3. — MÉTHODE EMPLOYÉE.

Concentration.

Doses.

Concentration. — De nombreuses discussions se sont élevées afin de déterminer s'il était préférable d'employer l'Arséno en solution plus ou moins concentrées.

Deux écoles sont en présence.

1° L'école qui défend les dilutions de 0,01 d'Arséno dans 3 ou 4 centimètres cubes d'eau distillée, « méthode des solutions diluées », employée par la grande majorité des syphiligraphes qui fit son apparition en 1910, en même temps que le 606.

2° L'école qui prétend remplacer les « solutions diluées » par des « solutions concentrées » : de 0 gramme 10 à 0 gramme 90 d'Arséno pour 2 ou 3 centimètres cubes d'eau dis-

tillée. Ce serait, en quelque sorte, une méthode perfectionnée qui, en fait, n'a perfectionné que les accidents locaux et l'irrégularité des doses.

Or, voyons d'abord les *avantages* des solutions concentrées.

Elles font gagner un temps souvent précieux au médecin surtout à l'hôpital ou au dispensaire.

Ceci est leur *seul* avantage et nous sommes de l'avis de ceux qui pensent que l'intérêt du malade prime toujours l'intérêt du médecin, surtout lorsqu'il s'agit d'un gain de quelques minutes seulement. Nous croyons inutile d'insister

Nous passerons maintenant aux *inconvénients* de ces solutions concentrées.

Il y en a trois qui sont au désavantage du malade et que le gain de quelques minutes par le médecin est loin de compenser.

1° Quelle que soit son adresse, il est indéniable qu'avec les doses concentrées, les accidents locaux sont beaucoup plus fréquents pour un opérateur donné. On retrouvera plus haut (II. — 1°) l'énumération de ces accidents.

2° Si, dans le cours d'une injection d'Arséno, diluée à 0 gramme 01 par 4 centimètres cubes, il arrive un de ces accidents immédiats, dramatiques, arrêt du cœur par exemple, comme nous avons eu l'occasion d'en observer un cas pendant notre service hospitalier (service du Docteur GOLDENBERG, Mt. Sinäi Hospital, New-York City), l'injection peut-être subitement suspendue.

Ainsi, on aura laissé pénétrer dans l'organisme une partie seulement de la dose que l'on se proposait d'injecter, et le malade, dont l'intolérance se manifeste soudainement, à l'avantage d'avoir reçu une dose d'Arséno moins grande

que si la solution concentrée de quelques centimètres cubes avait été injectée avec rapidité et par conséquent tout entière.

3° Un autre inconvénient de la solution concentrée est le manque de rigueur dans le dosage.

La quantité d'Arséno injectée n'est jamais, en vérité, égale à la dose que l'on se proposait d'administrer.

Il reste toujours, en effet, d'abord au fond et contre la paroi du verre ou de l'ampoule qui sert à la dilution ; ensuite au fond et contre la paroi de la seringue qui sert à l'injection, une certaine quantité de la solution.

A ces deux causes d'erreur dans le dosage il faut ajouter la goutte que l'on perd en expulsant l'air de la seringue avant l'injection et la quantité de solution qui reste entre l'extrémité du piston à fond de course et la pointe de l'aiguille.

Toutes ces quantités additionnées sont très loin d'être négligeables et la quantité d'Arséno à déduire de la dose que l'on se proposait d'injecter est d'autant plus grande que la solution était plus concentrée.

Nous restons donc un partisan convaincu des solutions diluées, partout et toujours, quand il sera possible de les employer.

Les solutions concentrées, dont on ne se servira jamais avec l'Arsénobenzène, ne trouveront leur excuse que dans la nécessité absolue de gagner du temps ou dans le manque d'instrumentation spéciale comme le cas pourrait se produire dans la clientèle du médecin de campagne.

En concluant, nous tenons à insister particulièrement sur ce fait — que nous avons d'ailleurs traité en détail dans une autre partie de ce travail (IV. — 1^{re}) à savoir : que l'eau distillée, les sels de plomb et les bactéries mortes ou vivantes qu'elle pourrait, soi-disant, contenir n'entrent pas et ne

doivent pas entrer en ligne de compte dans la détermination du titre de la solution d'Arséno la plus avantageuse pour nos malades.

Doses. — En ce qui concerne le choix des doses, il y a actuellement trois méthodes d'administration qui se partagent la faveur des Syphiligraphes.

1° Méthode des doses croissantes, rapidement fortes, réservée aux cas où il importe de frapper fort chez des syphilitiques sans lésions organiques : pendant la période primaire, au début du chancre, par exemple, ou encore chez les porteurs de lésions syphilitiques graves.

2° Méthode des doses faibles au début, puis graduellement croissantes jusqu'aux doses fortes, que l'on emploiera dans tous les cas de Syphilis secondaire et tertiaire.

3° Méthode des doses faibles, répétées à intervalles rapprochés, qui s'appliquera surtout aux syphilitiques débiles ou maladifs.

Nous n'avons pas à discuter ici la valeur relative et les indications de ces méthodes différentes et nous dirons seulement que plus les doses sont fortes plus les accidents sont fréquents et plus ils sont graves.

C'est à dire que le médecin qui, de parti pris, ne sortira jamais de la méthode 1° s'exposera davantage aux accidents que celui qui emploiera de préférence la méthode 2° ou la méthode 3°.

Ceci restera vrai, croyons-nous, jusqu'à ce que l'on ait réussi à tracer, avec une exactitude relative, la courbe d'élimination qui permettra de doser l'entrée de l'Arséno en dosant l'arsenic à sa sortie. Nous en reparlerons d'ailleurs au chapitre IV, traitant de la Pathogénie.

4^e. — RAPPROCHEMENT DES INJECTIONS.

Semble important.

Les cliniciens ont l'habitude d'administrer les doses d'Arsénos à 7 ou 8 jours d'intervalle.

Ils suivent, empiriquement peut-être, comme nous l'avons déjà dit, l'élimination moyenne des Arsénos, qui d'après MOUNEYRAT est de 0 gramme 10 environ par jour, en conservant toutefois une marge de sûreté assez considérable.

Mais, tous les malades n'éliminent pas ces médicaments avec la même rapidité, et nous verrons plus loin, à la discussion de l'accumulation par déficience de la perméabilité rénale, quelles énormes différences peuvent exister dans le rythme de l'élimination de l'Arsenic. Pour n'en donner qu'un exemple, FRENKEL, HEIDEN et NAVASSART, citent le cas d'un malade dans l'urine duquel ils ont pu trouver de l'Arsenic huit mois (!) après une injection intraveineuse de 0 gramme 50 d'Arséno.

Il est facile de concevoir dans ces cas une accumulation du médicament qui sera, quelle qu'en soit la cause, d'autant plus rapide que les doses seront à la fois plus rapprochées et plus fortes. Il en découle que l'incidence et la gravité des accidents cutanés augmenteront parallèlement à la fréquence et à l'importance des doses d'Arséno employées.

A notre avis la fréquence et l'importance des doses devrait être déterminée scientifiquement par l'étude du pouvoir d'élimination particulier à chaque malade. C'est un sujet que nous considérons d'une importance extrême et sur lequel nous reviendrons dans le chapitre de notre travail réservé à la Pathogénie (IV).

5. — TOXICITÉ ÉPIDÉMIQUE ET DES SÉRIES.

Toxicité de certains échantillons.

Nous verrons plus loin (chapitre IV) combien est difficile et compliquée l'explication des accidents provoqués par les Arsénos; nous verrons qu'ils sont fonction de deux facteurs, le médicament et le malade.

Occupons-nous ici du médicament seulement.

Ce médicament, l'Arséno, peut agir comme un toxique quoiqu'il soit chimiquement pur.

1° Dans ces cas, et à la lumière des réactions habituelles d'un nombre immense de malades injectés, nous sommes en droit de supposer qu'un facteur anormal est agissant:

a. — soit une erreur de technique, de dosage, etc...

b. — soit une susceptibilité particulière ou un état pathologique du malade.

2° Dans une autre série de faits, c'est l'Arséno lui-même qui n'est pas chimiquement pur, c'est lui qui est coupable.

La recherche de cette responsabilité du médicament peut nous conduire dans deux directions:

c. — ou l'Arséno contient des substances étrangères et fixées sur lui,

d. — ou alors, exposé à l'air, il s'est formé par modification de sa constitution chimique des corps dont nous relaterons, tout à l'heure, la toxicité.

On se sert actuellement, dans la préparation des Arsénos d'hydrosulfite de soude.

Cette substance est employée comme un agent puissant de réduction dans la création du groupement fonctionnel « Arséno ».

Or, il est de connaissance générale que ce corps n'est

jamais pur et que les impuretés qu'il peut contenir sont assez nombreuses. Ce sont, en général, des sels de Zinc, des sels de Fer, des sels de Cobalt, des sels de Mauganèse.

Pendant les manipulations de la préparation, ces métaux se fixent sur la fonction « Arséno » et, suivant la quantité de sels ainsi formés, on peut récolter des échantillons plus ou moins toxiques.

La conclusion qui s'impose est de la plus haute importance et, à ce point de vue, elle concerne surtout le fabricant qui devra s'attacher à n'employer que des réactifs de la plus grande pureté.

Passons, maintenant, aux modifications qui peuvent se produire dans la constitution chimique des Arsénos qui se sont trouvés exposés à l'air, c'est-à-dire à l'action de l'oxygène.

La préparation des Arsénos est une opération extrêmement délicate qui exige de la part du chimiste une attention longtemps contenue et un « tour de main » que seule l'expérience, qui vient d'une spécialisation prolongée, permettra d'obtenir.

Un des points principaux, le seul dont nous parlerons ici car c'est le plus important, consiste à préparer les Arsénos dans un gaz neutre comme l'azote et à l'abri absolu d'oxygène. Il faut, par conséquent, lui éviter tout contact avec l'air.

Ceci, comme on le conçoit, demande une instrumentation toute spéciale et une attention de tous les instants.

Que se passe-t-il donc si les Arsénos sont préparés au contact de l'oxygène de l'air par exemple ?

En un temps extrêmement court il se forme un Arsénoxy dont la toxicité est énorme. Cette toxicité est de dix à quinze fois plus élevée que celle de l'Arséno correspondant.

Le temps nécessaire à la formation de ces Arsénoxys hypertoxiques est *si court* qu'il est possible de les retrouver dans les échantillons qui ont été transvasés à la petite cuillère d'une atmosphère d'azote à une autre atmosphère d'azote en traversant l'air, sur une distance de trente centimètres :

Les faits que nous venons de mentionner sont démontrés par l'expérience universelle et aujourd'hui généralement admis par les fabricants.

Nous pouvons donc en tirer les conclusions suivantes :

1° Dans l'intérêt des malades le médecin tiendra la comptabilité de ses accidents consécutifs à l'injection d'Arséno, en imputant à chaque marque de fabrique les accidents qui sont à sa charge.

En peu de temps il connaîtra exactement quelle est la fabrication qui mérite sa confiance et, à partir de ce moment, il n'emploiera plus que les Arsénos de la marque choisie et leur sera fidèle tant que ceux-ci resteront à la hauteur de leur perfection première.

D'une telle méthode naîtra l'émulation et la spécialisation scientifique méritante au détriment de la fabrication exclusivement commerciale. Ceci, croyons-nous, à la satisfaction de tous : du malade d'abord qui a droit à toute notre sollicitude, et du médecin ensuite qui trouvera sa récompense dans la diminution de la sévérité et du pourcentage de ses accidents et de ses réactions consécutifs à l'administration des Arsénos.

2° Toujours pour les raisons exposées ci-dessus :

— les ampoules ne seront ouvertes qu'au moment même de leur emploi ;

— on ne préparera jamais d'avance de solutions titrées à employer sur plusieurs malades en succession ;

— afin de prévenir l'aération exagérée de l'eau de la solution médicamenteuse on évitera de secouer l'eau distillée ou de remuer avec force, comme nous l'avons nous-même fait longtemps, la bouteille bouchée à l'émeri dans laquelle on met dissoudre l'Arséno.

La plupart des médecins, comme nous-même d'ailleurs au début de la médication arsénoïque, ont été maintes fois impressionnés par les différences de coloration qui s'accroissent, quelque fois fortement, même dans des échantillons de provenance identique mais de séries différentes.

Cette couleur, aussi bien dans l'ampoule originale qu'en solution préparée, peut osciller dans une gamme chromatique qui, du jaune vert irait au jaune rouge en passant par le jaune soufre comme point moyen et comme couleur la plus fréquente.

Ces variations de coloration ne modifient en aucune manière l'activité des Arsénos et n'ont pas d'influence sur leur toxicité. N'ayant aucune importance, ne signifiant rien, elles sont incapables d'expliquer quoi que ce soit.

Elles sont dues à de légères variations, inévitables dans la technique de la fabrication, et proviennent le plus souvent : soit de la température à laquelle a été préparé l'Arséno ; soit d'une dessiccation imparfaite du médicament ou de l'ampoule qui le contient.

Il arrive cependant que les écarts de coloration sont plus prononcés et, de temps en temps, on rencontrera un échantillon tirant franchement sur le noir dans son ampoule (poudre) ou dans la solution médicamenteuse prête à être injectée.

Il faudra dans ce cas rejeter l'ampoule ou la solution sans aucune hésitation.

Cette coloration indiquerait, en effet, que la molécule

d'Arséno a subi une désintégration encore obscure et que nous sommes, en ce moment même, occupé à éclaircir. Nous espérons d'ici peu expliquer ces phénomènes.

Si, à la lumière des lignes qui précèdent, il devient évident que tout Arséno en poudre ou en solution médicamenteuse *tirant franchement sur le noir* doit être rejeté, il n'en est pas de même lorsque la coloration tire sur le jaune vert, même foncé.

Pour « ramener » ces échantillons à la couleur ordinaire il suffit, en effet, la solution une fois prête, de lui ajouter « gros comme un grain de blé » (1) d'Hydrosulfite de soude sec sur la pointe flambée de la petite lime qui sert habituellement à l'ouverture des ampoules. On agitera soigneusement et la solution reprendra immédiatement sa belle couleur jaune soufre ou jaune d'or, et sera de nouveau parfaitement injectable.

L'action de l'Hydrosulfite de soude ainsi ajoutée aux solutions dont la couleur est anormale peut s'exercer dans deux directions.

1° Soit en empêchant l'oxydation de l'Arséno et par suite la formation d'Arsénoxy, corps dangereux, puisqu'il est comme nous l'avons déjà dit, de dix à quinze fois plus toxique que le médicament que l'on croit employer.

2° Soit, si l'Arsénoxy était déjà formé, en le faisant repasser à l'état d'Arséno de toxicité normale par désoxydation.

L'hydrosulfite de soude que l'on emploiera à l'usage ci-dessus sera conservé, dans un petit flacon bouché à l'émeri, dans le laboratoire de préparation des solutions médicamenteuses.

(1) M. MOUNEYRAT.

6. — RAPPORT AVEC UN 1^{er} ACCIDENT CUTANÉ.

Se méfier pour la suite.

Un accident cutané qui s'est produit au début ou dans le cours d'une série d'Arséno a certainement une signification que nous ne pouvons encore ni connaître ni apprécier scientifiquement dans tous les cas.

Il est en effet certain que les accidents ne se produisent pas tous par le même mécanisme. De ces mécanismes nous n'en connaissons que quelques-uns et encore ne les connaissons-nous qu'imparfaitement.

Ainsi, nous savons que le médicament impur est une source d'accidents ; mais, non seulement nous ne savons pas par quel mécanisme l'accident se produit, mais encore nous ne savons pas si, avec les mêmes facteurs en défaut, nous devons nous attendre aux mêmes accidents chez des malades différents.

Dans deux « épidémies » d'accidents que nous connaissons fort bien mais que nous n'avons pu tirer au clair, le médicament était certainement responsable ; nous en avons la conviction sinon la preuve. Pourquoi, dans la première série, ne s'est-il produit que des accidents cutanés alors que, dans la seconde, il ne s'est produit que des ictères ?

On le voit sans peine, la question est très complexe et, jusqu'à ce que ces problèmes soient élucidés, c'est-à-dire jusqu'à ce que nous comprenions les différents mécanismes qui produisent l'accident, nous devons nous appuyer sur le sens et sur l'empirisme cliniques pour déterminer l'effet que cet accident doit avoir sur nos décisions.

Au cours de ce que nous avons écrit sur les différents

accidents cutanés de l'Arsénothérapie dans la partie précédente (II) de notre travail, nous avons déjà considéré à la fin de chaque article, les modifications que l'accident étudié entraînait dans l'administration ultérieure des Arsénos.

Nous ne dirons donc ici que quelques mots sur la signification que nous croyons devoir donner à l'apparition de chacune des trois éruptions les plus importantes : Eruptions érythémateuses, Eruptions ortiées et Erythrodermies.

Eruption érythémateuse.

Ces accidents ne semblent pas, en général, s'opposer d'une manière absolue à une continuation ou à une reprise du traitement par les Arsénos, et, dans quelques cas, la continuation ou la reprise n'a été suivie d'aucune réaction. Il n'est pas rare cependant de voir un nouvel accident se produire moins fort, toutefois, que celui qui avait été observé la première fois.

Lorsque l'Erythème survient tardivement ou à la suite d'un certain nombre d'injections d'Arséno, la continuation ou la reprise de l'Arsénothérapie a eu des résultats assez graves. Fouettée en quelque sorte par la nouvelle dose d'Arséno l'éruption a dépassé les limites de l'Erythème pour entrer dans le domaine de l'Erythrodermie.

Il sera bon de se souvenir du cas rapporté par MILIAN, d'une récurrence chez un malade qui avait eu un premier Erythème et à qui l'on avait réinjecté de l'Arséno après un repos prolongé.

Chaque fois qu'un Erythème se produira, il faudra donc espacer les doses et ne pas les augmenter afin d'éviter une réapparence possible de la condition première avec aggravation des symptômes et passage à l'Erythrodermie.

Eruption ortiée.

C'est la caractéristique de ces Eruptions ortiées de réapparaître plus fréquemment que les autres accidents cutanés au cours ou à la reprise du traitement arsénoïque.

Les cas sont fréquents où l'Erythème urticarien apparaît régulièrement après chaque dose, même légère, d'Arséno.

Nous en avons rencontré quelques cas dans les livres du Dispensaire Alfred FOURNIER et un cas dans le service du Docteur Louis FOURNIER, à l'Hôpital Cochin.

BARTET relate le cas d'un malade qui, après trois injections progressives, 0 gramme 15, 0 gramme 30 et 0 gramme 45 de Novarsénobenzène, fait une poussée d'Erythème urticarien. Dix minutes après une 4^{me} injection de 0 gramme 75 du même Arséno se développe un nouvel Erythème urticarien sur la face interne du bras dans la veine duquel l'injection avait été faite, et, 10 jours plus tard, ce même Erythème se généralisait pour disparaître définitivement après quelques heures d'existence.

A propos de ce cas, BARTET pense que l'intensité de l'Erythème urticarien varie proportionnellement avec la dose d'Arséno employée.

Il peut arriver que l'Eruption ortiée se produise après chacune des injections d'une série et ne réapparaisse plus dans les séries suivantes.

Un fait semblable peut se produire dans le cours d'une même série et l'on peut voir un Erythème urticarien suivre les deux ou trois premières injections d'Arséno et ne plus réapparaître après les injections suivantes.

Il est même possible de rencontrer des cas où l'éruption

se produit après chacune des injections d'une série pour disparaître si l'on change d'Arséno et pour réapparaître ensuite si l'on retourne au premier médicament. Tel est le cas de deux malades dont l'observation a été rapportée par LIERT : ces deux malades faisaient un Erythème urticarien après chaque dose de Salvarsan alors que le Néosalvarsan était supporté sans aucune réaction.

Erythrodermies.

Chez les malades qui répondent à l'Arsénothérapie par une Erythrodermie il semble que l'impressionnabilité de l'organisme aux Arsénos s'exagère, non seulement envers le médicament responsable, mais, aussi, envers tous les autres Arsénos.

Par exemple, un malade qui souffre d'une Erythrodermie après quelques injections d'Arsénobenzène, fera une nouvelle Erythrodermie si l'on passe par exemple au traitement, soit par le Novarsénobenzène, soit par le Galyl ou le Luargol.

Cette intolérance médicamenteuse peut persister pendant assez longtemps et c'est ainsi que NICOLAS et MOUTOT ont signalé une rechute de ce genre chez un malade sept mois après la première injection.

L'Erythrodermie sera donc une contre-indication définitive et absolue à toute reprise ou à toute continuation de l'Arsénothérapie.

7. — RAPPORTS AVEC AUTRES ACCIDENTS.

Accidents nerveux, etc...

On peut se demander si, au cours de la médication arsénoïque, les accidents cutanés sont plus fréquents chez les malades ayant présenté d'autres accidents, par exemple, des accidents nerveux.

Nous savons combien sont fréquentes, en dehors des phénomènes cutanés, ces complications qui font escorte à l'Arsénothérapie.

Ce sont d'abord les crises dites nitritoïdes; puis les manifestations nerveuses, plus ou moins graves, qui se présentent sous la forme de crises épileptiformes ou de perte de connaissance; puis enfin les réactions, de sévérité variable, qui s'accompagnent d'hyperthermie, de céphalée, de vomissements, etc...

En un mot, y a-t-il parallélisme entre les accidents que nous venons d'énumérer et les accidents cutanés?

Le rapport, s'il existe, semble très lointain et nous n'avons rien trouvé qui nous permette de l'établir avec certitude.

MASSIA déclare qu'au contraire, « quand il y a accident cutané, il n'y a pas d'accident grave d'ordre nerveux ou réactionnel. »

8. — RAPPORT AVEC PRÉSENCE DE LÉSIONS CUTANÉES.

Syphilitique ou autres.

Une autre question que l'on peut soulever, est le rapport qui existe entre la fréquence des éruptions provoquées par les Arsénos et la sévérité et l'étendue des lésions syphilitiques ou autres que présentent certains malades au début du traitement.

En d'autres termes : les malades porteurs de syphilides cutanées très intenses : papules nombreuses, ulcérations, condylomes, etc...; ou les syphilitiques présentant des maladies de la peau : furoncles, acné, psoriasis, etc..., sont-ils plus exposés que les autres patients à voir survenir des accidents à la suite de la médication arsénoïque qui leur est appliquée ?

A priori la question semble raisonnable.

Cependant, il ne paraît pas y avoir de rapport bien établi et les lésions cutanées que nous avons mentionnées ne constituent ni un point d'appel ni une prédisposition spéciale.

A la clinique du Professeur NICOLAS, à l'Hôpital Saint-Pothin, de Lyon, de nombreux malades qui présentaient des lésions comme celles que nous avons énumérées, ont été soignées par les Arsénos et MASSIA déclare que ces malades n'ont pas présenté plus d'accidents que les autres.

9. — QUESTION DU POURCENTAGE.

Statistique.

Il nous semble impossible de faire une statistique des Accidents cutanés de l'Arsénothérapie.

Nous avons déjà dit, dans l'introduction de ce travail, toutes les difficultés que nous avons eues, dans quelques services, pour obtenir communication des observations.

Notre expérience est d'ailleurs confirmée par GAUCHER à qui nous empruntons ses conclusions à ce sujet : « *Beaucoup de ces accidents ne sont publiés qu'à regret par leurs auteurs, dit-il, et alors que certains citent des statistiques impressionnantes de 20.000 cas sans accident, les journaux publient, chaque semaine, des cas malheureux.* »

Il s'ensuit que le tableau de pourcentage ci-après qui résume les observations que nous avons rencontrées ne doit pas être accepté sans réserves.

Quant à l'incidence relative de chacun des accidents cutanés consécutifs à l'emploi des Arsénos, nous croyons qu'elle est également impossible à déterminer avec exactitude pour les mêmes raisons et pour d'autres également que nous avons déjà mentionnées.

Fréquence des Accidents Cutanés de l'Arsénothérapie

« ARSÉNOBENZÈNE »				
AUTEURS	Nombre de cas traités	Nombre d'accidents	Pourcentage par rapport au nombre de malades	OBSERVATIONS
Goldbach.....	532	4	0,75	
Havas.....	21	2	9,50	
Queyrat.....	200	12	6,00	
Guénot.....	900	25	2,75	
Sieskind.....	375	2	0,53	
Goldenberg & Kaliski.	50	2	4,00	
Fox & Trimble.....	100	3	3,00	
Bayly H. W.....	500	2	0,40	
Milian.....	532	20	3,75	
Tous ENSEMBLE :	3.210	72	2,25	

« NOVARSÉNOBENZÈNE »				
Hudelo, Monlaur & Bodineau.....	21	6	28,75	
Wolff.....	30	5	16,75	
Kall.....	39	5	13,00	
Brocq, Fernet & Fran- çon.....	88	2	2,25	
Darier & Libert.....	45	1	2,20	
Schreiber.....	230	1	0,4	
Simon.....	129	2	1,5	
Thibaut Schulman...	3.000	9	0,3	
Boutelier.....	318	16	5,	
Tous ENSEMBLE :	3.900	47	1,20	

« GALYL »						
AUTEURS	Nombre de cas traités	Nombre d'accidents	Pourcentage par rapport au nombre de malades	OBSERVATIONS		
Boutelier.....	88	6	6,08			
Belgodère.....	4.000	0	0,			
TOUS ENSEMBLE :			4.088		6	0,17
« LUARGOL »						
A. Renault, Fournier & Guénot.....	550	3	0,50			
TOUS ENSEMBLE :			550		3	0,55
« SULFARSENOL »						
				Toute statistique est faussée en raison de la dissimulation des accidents. Voir le texte page 88.		
TOUS ENSEMBLE :						

IV. — PATHOGÉNIE

Et maintenant, comment allons-nous expliquer ces accidents cutanés ?

Devons-nous accuser des produits septiques ou toxiques dérivés du médicament lui-même ou surajoutés pendant la préparation des solutions ?

ou bien devons-nous imputer des infections latentes réveillées, fouettées en quelque sorte, par une médication qui serait, dans ce cas, singulièrement élective ?

ou bien encore s'agit-il simplement d'une intoxication Arsenicale ou Arsénoïque ?

ou enfin, si le rôle prédominant ne peut être attribué aux Arsénos, s'agit-il d'un terrain particulièrement sensible :

soit que le malade possède une constitution naturelle ou acquise, temporaire ou permanente, qui le place en état de résistance diminuée ou de sensibilité déviée dans un sens tout spécial ;

soit que l'état fonctionnel altéré d'un ou de plusieurs de ses organes essentiels détermine chez le sujet une accumulation médicamenteuse ?

Nous étudierons successivement les différents problèmes que nous venons de soulever.

1° PRODUITS SEPTIQUES OU TOXIQUES INJECTÉS AVEC LE MÉDICAMENT.

*Question de l'eau. Verres au plomb. Bactéries vivantes.
Cadavres de bactéries.*

La solution médicamenteuse prête à être injectée ne peut contenir, si elle a été convenablement préparée, que :

- 1° De l'eau distillée.
- 2° Des substances qui ont pu se dissoudre dans cette eau pendant la distillation, pendant la stérilisation ou pendant la préparation de la solution du médicament.
- 3° Quelques cadavres de bactéries entraînées pendant la distillation et tuées pendant la stérilisation.
- 4° Quelques bactéries vivantes, comme il s'en trouve toujours dans les poussières, qui ont pu, malgré les plus grands soins, tomber dans les récipients pendant la préparation de la solution médicamenteuse.
- 5° Le médicament lui-même.
- 6° Les impuretés qui peuvent se trouver incorporées dans le médicament.

1° Il nous semble superflu de discuter ici l'influence de l'eau distillée sur les accidents cutanés, bien que, au point de vue général, quelques rares phénomènes puissent s'observer.

MILIAN (1) a signalé un cas d'Hémoglobinurie dû à l'emploi de l'eau distillée pure comme excipient.

La chose est très simple et facilement explicable par l'hypotonicité du sérum sanguin, résultant d'une injection

(1) *Soc. de Derm. et Syph.*, 7 juillet 1912.

intraveineuse d'eau distillée considérable, avec hémolyse consécutive et décharge hémoglobinurique.

2° En 1911, des discussions ardentes s'élevèrent dans le corps médical au sujet des accidents nombreux, légers ou graves, observés à la suite de l'emploi de préparations arsenicales organiques telles que le Salvarsan.

Deux théories, aussi rapidement élaborées que les différentes méthodes de préparation, de dilution et d'administration, étaient en présence.

Un groupe de cliniciens attribuaient, purement et simplement, ces accidents à la toxicité du composé arsenical, toxicité d'autant plus grande que la sensibilité de certains sujets était plus particulière.

Un autre groupe, non moins important par le nombre, prétendait que ces mêmes accidents étaient dûs, dans la très grande majorité des cas, à des substances contenues dans le verre des récipients et des appareils de distillation qui se dissolvaient dans l'eau distillée surtout lorsque cette eau séjournait pendant un temps prolongé dans les bouteilles spéciales réservées à leur conservation.

Nous-même, suivant un de nos maîtres de New-York, avons soutenu cette Thèse avec âpreté.

« Il faut, disions-nous, que l'eau qui sert aux injections
« intraveineuses des composés organiques de l'Asenic soit
« distillée et stérilisée moins de deux heures avant le mo-
« ment de l'injection. »

« Il faut, disions-nous encore, employer des stérilisa-
« teurs métalliques à parois intérieures argentées et, si l'on
« emploie des appareils en verre, il faudra les changer fré-
« quemment. »

Ces théories étaient universellement répandues, sinon universellement admises, et EHRLICH lui-même, avec sa

grande autorité, disait ! « Il n'en est pas moins vrai que des « quantités infinitésimales de matières organiques (oxydases ?) ou autres peuvent déterminer des accidents. » (1)

En France, c'était M. EMERY (2) dont la conclusion s'affirmait énergique et impérative : « Il faut veiller avec le « plus grand soin sur les appareils à distiller l'eau et les « renouveler souvent. »

C'est, partant de cette théorie, qu'en avril 1912, nous avons conseillé à MM. CARRIÈRE frères, de Bourg-la-Reine (Seine), d'établir un système de distillation, de stérilisation et de livraison accélérée, qui aurait permis, une fois prête, d'employer l'eau distillée le plus rapidement possible.

Nous devons ceci à la vérité, quoique nous ne possédions aucun document qui nous permette de le démontrer, c'est que, en employant cette méthode au « M^t Sinaï Hospital », de New-York City, pendant notre service hospitalier, les accidents *bénins presque constants*, comme la température..., précisément ceux qui auraient pu avoir une cause *bénigne presque constante*,* étaient sinon supprimés, du moins sensiblement et très généralement atténués.

Cette atténuation s'appliquait surtout à la fièvre qui, d'une façon invariable, suivait la première injection de Salvarsan dont, personnellement, nous nous servions exclusivement.

Je ne puis, sur des souvenirs, même effleurer les accidents graves qui survenaient dans nos services.

Nous n'avions cependant jamais établi, dans notre esprit, de relations étroites entre ces grands accidents dramatiques, intimidants, et les substances contenues en solu-

(1) et (2) *Observations sur les Accidents du « Néosalvarsan »*, par le D^r EMERY. — 1913.

tion ou en suspension dans l'eau distillée qui servait à préparer nos solutions médicamenteuses.

Mais enfin, quelles sont donc les substances qui se trouvaient incriminées? Par quels raisonnements chimiques ou physico-chimiques, justes ou erronés, expliquait-on leur présence intempestive dans l'eau distillée que tous nous préparions avec tant de soins et de prudence?

Et, précipitées dans le torrent circulatoire, quels phénomènes ou accidents ces substances étaient-elles capables de produire, à la lumière de nos connaissances pharmacologiques?

Certains verres, surtout de la qualité employée à la fabrication des ustensiles de laboratoires, contiennent du plomb (cristal), qui s'y trouve renfermé à l'état de Silicate.

De nombreux cliniciens, ayant eu l'occasion d'observer, à la suite d'injections de petites doses d'Arséno, des accidents d'une allure un peu spéciale, ont cru pouvoir attribuer ces accidents au silicate de plomb qui se serait dissous dans l'eau au cours de la distillation, dans les appareils de condensation ou dans les récipients qui servent à la conservation de l'eau distillée.

Nous savons, cependant, que des sels, quels qu'ils soient, même le Silicate de plomb dont beaucoup de cliniciens semblaient avoir un si grand besoin pour l'explication de leurs accidents, ne distillent pas.

La solubilisation du Silicate de plomb, ou de tout autre sel, ne pourra donc se faire que dans l'eau qui aura déjà franchi la sortie du bouilleur, sous forme de vapeur et qui, recondensée, coulera sur les parois des tubes ou se trouvera en contact avec le verre des bouteilles.

C'est à une cause de cet ordre que MM. EMERY, SICARD

et LEBLANC ont tout d'abord attribué les accidents qu'ils eurent l'occasion d'observer chez leurs malades.

Le Professeur RICHAUD a condamné tout d'abord puis exécuté cette théorie des sels de plomb dissous dans l'eau. Ses travaux et ses analyses ont démontré : (1)

— que le Silicate de plomb est absolument insoluble soit dans l'eau de distribution courante, soit dans l'eau pendant la distillation ;

— que tous les artifices de trituration de verres plombifères combinés à l'ébullition même très prolongée, ne peuvent faire dissoudre la moindre trace de Silicate de plomb dans l'eau distillée ;

— que les analyses d'eaux distillées préparées dans plusieurs officines en vue de l'injection d'Arséno n'ont jamais révélé la moindre trace de plomb ;

— que la présence de plomb, même dans les eaux distillées préparées à l'aide d'appareils construits avec du verre plus ou moins plombifère, est un fait tout à fait accidentel et que, dans tous les cas, la quantité de métal entraînée est infinitésimale ;

et enfin, qu'une quantité aussi minime de Silicate de plomb que celle que l'on introduisait dans l'organisme, même dans les dilutions relativement considérables employées au début du traitement par les Arsénos, était insuffisante pour produire des phénomènes, mêmes légers.

Mais ceci n'est pas notre seul argument et à ces conclu-

(1) *Annales des Maladies vénériennes* : Néosalvarsan et Eau distillée. — D^{rs} A. RICHAUD et GASTALDI. — Avril 1914.

sions du laboratoire nous voulons apporter le témoignage de la Clinique.

Lequel d'entre nous, dans ses assistances ou dans ses grandes interventions abdominales, n'a pas laissé 500 ou 800 centimètres cubes de Sérum artificiel dans la cavité abdominale de son malade avant de fermer la paroi ; Sérum artificiel dont la formule est la suivante :

Eau distillée	1.000
Na Cl	9

Lequel d'entre nous, dans ses services hospitaliers, n'a pas journellement administré, après une hémorragie considérable, une injection intraveineuse de Sérum artificiel isotonique allant parfois jusqu'à 1.200 centimètres cubes (!) chiffre maximum autorisé par l'expérience chirurgicale et par l'expérimentation.

Et le Sérum glycosé !

Et le Sérum gélatiné !

Mais nous croyons ces exemples suffisants. Nous n'insisterons pas davantage.

Nous nous contenterons de faire remarquer seulement que l'eau distillée employée dans la confection du Sérum artificiel, du Sérum glycosé ou du Sérum gélatiné que nous venons de mentionner, était préparée avec les mêmes appareils, avec les mêmes soins et la même perfection que l'eau distillée qui nous servait à faire les solutions médicamenteuses d'Arséno.

Il est superflu de dire que la vogue qu'ont obtenue les médications sériques à leur naissance n'a pas été éphémère, et qu'elles ont toujours donné les résultats attendus d'elles quand elles étaient employées avec discernement par une main experte. On n'a cependant jamais signalé d'accidents

qui leur fut imputables, autres que ceux dûs à une faute de technique.

En d'autres termes, on n'avait jamais eu besoin, avant 1910, d'innocenter l'« Arséno » au détriment du Silicate de plomb et de l'eau distillée !

Il ne semble donc plus permis de rattacher à une intoxication d'origine saturnine les phénomènes, légers ou graves, qui ont été observés à la suite d'injections d'Arsénos, et les travaux du Professeur RICHAUD sont de nature à rassurer complètement tous les cliniciens en ce qui concerne le rôle étiologique du plomb dans la production des accidents dont nous venons de parler.

Nous ne retiendrons que pour mémoire les Bactéries vivantes présentes dans la solution injectée. Leur nombre est infime si la technique de la préparation est irréprochable et, dans ce cas, il nous semble impossible d'attribuer à leur présence aucun des accidents consécutifs à l'emploi des Arsénos.

Les auteurs allemands ont essayé d'établir une relation de cause à effet entre la présence des cadavres de Bactéries dans l'eau distillée qui sert à la préparation des solutions médicamenteuses et les accidents qui surviennent après l'injection. Les arguments invoqués par ces auteurs ont tout juste la valeur d'hypothèses. (1)

Ici, encore, la médication sérique dont nous venons de dire quelques mots leur inflige d'ailleurs un démenti formel ainsi qu'aux novateurs de la théorie des Bactéries vivantes.

(1) *J. de Ph. et de Ch.*, 7^e s., 1 v. : Salvarsan et Eau distillée. — Dr A. RICHAUD, — 16 avril 1912.

Toutes ces « théories » trouvent, d'ailleurs, une explication facile dans l'intérêt commercial qui les avait élaborées.

On injecte une solution d'Arséno et l'on attribue la guérison au 606 et l'accident à l'eau distillée !

Le Salvarsan, ainsi innocenté, se vendait beaucoup plus aisément.

Et, d'un autre côté, on trouvait un écoulement productif pour les verres de Bohème (IÉNA), « les seuls vraiment neutres » (?), « les seuls vraiment insolubles dans l'eau distillé » (?) !!

2° RÉVEIL D'INFECTIONS LATENTES.

MILIAN pour expliquer certains Erythèmes précoces et éphémères déclare qu'il existe, dans l'organisme des malades qui font une éruption de cette espèce, une infection silencieuse : ce que VERNEUIL appelait le « microbisme latent ».

Pour soutenir cette théorie il s'appuie : sur la durée de l'incubation qui est de plusieurs jours ; — sur le début plus ou moins bruyant ; — sur la coexistence de symptômes généraux et d'un Enanthème ; — sur l'évolution de ces Erythèmes ; — et enfin, sur la reprise de la médication arsénoïque sans accident consécutif après la disparition des symptômes généraux qui accompagnent l'éruption.

Cet auteur ne va pas, toutefois, jusqu'à innocenter complètement les Arsénos dans l'apparition de ces accidents.

Il déclare qu'il y a, « à la fois, une dépendance et une « interdépendance identiques à ce qui existe entre la Stomatite mercurielle et le Mercure » et que les Arsénos qui ont un pouvoir tréponémicide si puissant ont, au contraire,

un biotropisme marqué vis-à-vis de certains autres micro-organismes qui vivent dans l'organisme sans manifester leur présence d'une manière objective.

Ces explications nous paraissent un peu fantaisistes et ne nous semblent pas prouver la théorie qui prétend s'appuyer sur elles.

On pourrait, à la rigueur, expliquer ainsi quelques rares Erythèmes passagers mais non pas la plus grande majorité d'entre eux et en particulier les Eruptions ortiées.

A l'encontre des idées de cet auteur, nous pouvons opposer les faits suivants : l'incubation est souvent réduite comme nous l'avons déjà dit à quelques heures ; — l'évolution est quelquefois très rapide et ne s'accompagne pas de symptômes généraux ; — la réapparition possible d'une éruption semblable sous l'influence d'une nouvelle dose d'Arséno ; — la contagiosité inexistante ; — et enfin les faits de passage avec les Erythrodermies qui montre combien il est impossible de faire cliniquement le départ entre les deux classes dans les cas limites.

RUHEMANN invoque également l'importance du microbisme latent. Mais, pour cet auteur, la présence de germes dans l'organisme agirait en exagérant la toxicité des Arsénos. YAKIMOFF a, en effet, démontré que la toxicité du Salvarsan se trouve augmentée si l'on injecte dans l'organisme, et en même temps que lui, certaines toxines d'origine microbienne.

3° EN RÉALITÉ, NOUS SEMBLANT DES ACCIDENTS D'INTOXICATION ARSÉNICALE.

Personne aujourd'hui ne conteste plus que les Accidents consécutifs aux Arsénos sont avant tout la manifestation d'une intoxication.

On sait cependant combien est faible la toxicité des Arsénos et les expériences très précises qui ont été faites à ce sujet ont démontré que le lapin pouvait tolérer jusqu'à 0 gramme 08 d'Arsénobenzène par kilogramme ; — 0 gramme 16 de Galyl ; — 0 gramme 20 de Novarsénobenzène !... et, dans certains cas, des doses beaucoup plus fortes peuvent être supportées par le kilog-animal.

Si l'on se rappelle qu'un homme pèse 65 kilogs et s'il est permis de conclure du lapin à l'homme, on voit quelle dose énorme d'Arséno on devrait pouvoir injecter sans inconvénient.

Il ne semble donc pas, en général, que l'on puisse attribuer les accidents à la dose d'Arséno elle-même.

MILIAN déclare que cette intoxication est parfois due à des corps dérivés de l'Arsénobenzène. Il les appelle « para 606 » (?) mais il n'apporte aucune preuve de leur existence.

SCHAMBERG et AL croient également à une impureté de l'Arséno qu'ils appellent substance X afin de ne point préjuger de sa nature.

Nous avons, dans une autre partie de notre travail (III. — 5), expliqué la formation de corps très toxiques par oxydation des Arsénos et nous avons dit qu'ils étaient indubitablement un facteur d'accidents. Nous n'y reviendrons pas ici ; car, au fond, l'intoxication par l'Arsénoxy étant la plus facile à éviter par les moyens que nous avons préconisés elle perd un peu de son intérêt. Il s'agira simplement d'exiger des Arsénos de fabrication parfaite et de prendre certaines précautions pour l'empêcher.

Beaucoup plus obscures, beaucoup plus intéressantes sont les intoxications relevant d'un mécanisme particulier au malade qui prend place après l'introduction de l'Arséno dans l'organisme.

Est-ce le rein, le foie ou la peau elle-même ; sont-ce deux d'entre ces trois facteurs ou sont-ce tous les trois que l'on peut désigner comme les responsables ? Nous ne pouvons le dire encore mais nous discuterons ce point particulier un peu plus loin.

Quoiqu'il en soit, nous croyons qu'en général, il s'agit purement et simplement d'une Intoxication arsenicale et que chercher autre chose est à la fois illusoire et dangereux.

a) *Comparaison des accidents provoqués par les Arsénos avec ceux de l'intoxication arsenicale. — Très superposables.*

Les Arsénos peuvent, comme nous l'avons déjà vu (II), provoquer un nombre considérable d'éruptions diverses : Mélanodermies ; Purpuras ; Œdèmes ; lésions des Phanères ; Eruptions érythémateuses, ortiées ; Erythrodermies ; Herpès ; Zona ; Dermites eczématiformes ; Formes bulleuses ; Pemphigus foliacé ; Kératodermies, etc..., sont les lésions que nous avons étudiées dans ce travail et nous les retrouvons toutes décrites en relations avec les Intoxications par l'Arsenic.

Le fait nous semble d'une importance primordiale et, s'il ne nous dévoile pas pourquoi l'accident survient chez quelques malades alors qu'il ne survient pas chez les autres, il nous assure du moins, que c'est bien l'Arsenic qui représente la toxicité du médicament et que c'est à ce metalloïde qu'incombe la plus grande part de responsabilité dans les accidents de la médication arsénoïque.

BRAUER est de cet avis et insiste sur le fait qu'une éruption consécutive à l'emploi des Arsénos peut se reproduire après l'administration d'un composé minéral de l'Arsenic ; et, il cite à l'appui de sa thèse le cas, signalé par

FISISCHELLA, d'un malade qui présenta un Erythème marginé et circiné après 2 injections de Salvarsan et qui développa un Erythème ayant les mêmes caractères à la suite d'administration de liqueur de Fowler.

La différence la plus importante entre l'intoxication par les composés minéraux de l'Arsenic et l'intoxication arsénoïque réside dans la fréquence, toute relative d'ailleurs, des Mélanodermies et des Kératodermies dans le premier cas et dans leur rareté dans le second.

Peut-être, selon BOUTELIER, cela doit-il être simplement attribué à ce fait que Mélanodermies et Kératodermies sont plutôt signes d'une intoxication arsenicale chronique causée par un traitement prolongé, alors qu'avec les Arsénos les traitements sont en général plus intensifs, et de bien moins longue durée. Cette même explication nous semble applicable à l'incidence plus grande des Erythrodermies dans la médication arsénoïque.

Dans sa thèse inaugurale, BROUARDEL ne mentionne que quelques cas d'Erythèmes généralisées.

RASH n'est cependant pas de cet avis.

Il prétend que les Erythrodermies sont beaucoup moins rares qu'on le pense généralement dans le cours de l'administration des composés minéraux de l'Arsenic et il croit devoir imputer à l'intoxication arsenicale les Erythrodermies exfoliantes graves qui terminent quelquefois certaines maladies cutanées que l'on a l'habitude de traiter par l'Arsenic à hautes doses ou à doses prolongées, tels le Psoriasis et le Lichen plan.

En résumé, quelques auteurs croient, avec BRAUER, que les éruptions consécutives à l'emploi des Arsénos sont de simples éruptions arsenicales; et d'autres observateurs, avec PETGES, GRATIOT et COTTU, pensent qu'il n'y a pas

identité absolue entre les accidents cutanés d'origine arsénoïque et ceux d'origine arsenicale. Suivant ces derniers, il y aurait, en effet, une « intoxication arsénobenzénée » qui se rapprocherait, mais resterait différente, de l'intoxication arsenicale, au même titre qu'il y a une intoxication par les iodures différente de l'intoxication par l'iode.

b) *Introduction d'une quantité considérable d'une dose d'Arsenic.*

Mais, une autre raison nous semble justifier la théorie de l'intoxication arsenicale vers laquelle nous inclinons. C'est l'introduction dans l'organisme, en doses relativement considérables, d'un médicament qui contient, comme l'Arsénobenzène par exemple, 35 % d'Arsenic.

Il est évident que si l'Arsenic d'une seule dose, même moyenne, était transformé en acide Arsénieux, il y en aurait assez comme l'écrit MASSIA « pour tuer rapidement un sujet de poids normal ». Nous avons, d'ailleurs, déjà discuté cette question dans une autre partie de cet ouvrage (III. — 1°) et nous y renvoyons le lecteur.

LEREDDE ne croit pas à l'intoxication par les doses thérapeutiques d'Arsénos. Nous sommes entièrement de son avis (III. — 1°) car nous pensons que la teneur en arsenic n'est pas le seul facteur à considérer dans la détermination de la toxicité de ces substances. La charpente de l'édifice moléculaire, nous l'avons déjà dit, prend dans ce cas une importance primordiale que l'on ne saurait exagérer.

Nous ferons cependant une restriction : car, ce qui est vrai pour un syphilitique sans déchéance organique peut ne plus être vrai pour un malade atteint de lésions viscérales.

Nous discuterons ce fait en détail dans la dernière partie de ce chapitre.

- c) *Observations de Sicard et Roger qui établissent à 12 grammes le chiffre à partir duquel surviennent les accidents... semblant bien toxiques.*

Il nous reste enfin un argument, à l'appui de la théorie de l'intoxication arsenicale, dans les observations de SICARD et ROGER.

Ces auteurs, en effet, traitant des malades à doses moyennes et quotidiennes d'Arséno, ont établi que leurs patients commençaient à présenter des accidents lorsqu'ils atteignaient la dose totale de 12 grammes environ. Dans ce cas les premiers accidents étaient presque toujours cutanés.

Au contraire, avec des doses massives, administrées à un intervalle de cinq ou six jours, les premiers signes étaient constamment d'ordre nerveux ou hépatique et survenaient avec une dose totale plus élevée. Ici encore, il semble donc bien qu'il y ait intoxication arsenicale et que, dans le cas des doses quotidiennes, cette intoxication soit dûe à l'accumulation médicamenteuse puisque, à la suite des doses massives, mais espacées, les accidents ne se produisent qu'après un total plus élevé d'Arséno.

RIEBES également, d'accord en cela avec SICARD et ROGER, a, en effet, remarqué que les injections à courts intervalles pouvaient retarder l'élimination du Salvarsan.

Pour la clarté de nos discussions ultérieures, ce sont des faits dont nous devons soigneusement nous rappeler.

Nous avons vu (IV. — 3°) que, s'il est permis de conclure du lapin à l'homme, on devrait pouvoir injecter sans inconvénient des doses énormes d'Arsénos.

Et en fait, comme nous le disons d'autre part (III. — 1°), les doses d'Arsenic administrées sous forme d'Arsénos sont si considérables que la même quantité de ce métal-loïde donnée sous forme d'Acide Arsénieux serait suivi d'effets déplorable.

Ceci tient à ce que la toxicité des composés de l'Arsenic est non seulement déterminée par leur teneur en Arsenic métal-loïde mais, également, par l'architecture de leur édifice moléculaire.

Néanmoins, les doses d'Arsénos que l'on emploie aujourd'hui d'une façon courante, quoique très fortes en Arsenic, ne sont pas toxiques en tant qu'Arsénos et les pourcentages que nous avons donnés (III. — 9) le démontrent amplement. Si l'on considère, en effet, le nombre des malades soignés par la médication arsénoïque, on verra de suite que les Accidents cutanés sont en réalité peu fréquents.

Mais pourquoi avec des doses non toxiques, certains malades ont-ils des accidents?

Les explications que l'on a fournies jusqu'ici semblent en effet des plus complexes, et l'on s'est surtout servi de deux grands mots, deux mots presque nouveaux : Idiosyncrasie et Anaphylaxie ?

a) *Idiosyncrasie. N'explique rien. Critique de la théorie.*

Dans la thérapeutique de ces dernières années le mot a eu une carrière magnifique et, déjà, il possède un passé glorieux.

Le Professeur RICHAUD en a déterminé le sens avec

une grande justesse et nous nous rattachons à ses idées.

Les actions médicamenteuses peuvent varier, souvent dans une large mesure, suivant certaines conditions purement individuelles et plus ou moins permanentes, sans qu'il soit d'ailleurs possible de découvrir la cause vraie, essentielle, de ces variations.

A défaut d'explications satisfaisantes, on a créé un mot pour exprimer les faits de cet ordre : un mot qui a fait fortune parce qu'il est pittoresque, parce qu'il dit tout et qu'il ne dit rien, et parce qu'ainsi il dispense de tout effort de compréhension et met à l'abri de toute demande indiscrète d'explication.

Ce mot — *Idiosyncrasie* — sert donc à exprimer l'état particulier, l'état propre, l'individualisme, en somme, de chaque organisme. Et c'est cet individualisme qui fait que chacun de nous a sa manière à lui, non seulement de vivre, de penser, de sentir, mais sa manière à lui de ressentir et de traduire les impressions quasi matérielles déterminées par des agents extérieurs, physiques ou chimiques, identiques.

On voit donc que, pris dans son sens littéral, le mot « *Idiosyncrasie* » est extrêmement extensible et qu'il peut s'appliquer à l'expression de tous les faits physiologiques encore inexpliqués ou mal connus.

Certains médecins l'ont même introduit dans le langage pathologique proprement dit, et s'en sont servis pour parler de phénomènes relatifs à la prédisposition ou à l'immunité.

Mais c'est là, en vérité, détourner le mot *Idiosyncrasie* de sa signification initiale et il convient de le ramener à la seule expression des variations individuelles qui peuvent se manifester dans le domaine des actions alimentaires ou médicamenteuses, mais surtout de ces dernières.

Contrairement à une opinion assez répandue, le mot Idiosyncrasie n'exprime pas uniquement le fait d'une sensibilité *exagérée* aux actions médicamenteuses, il peut, au contraire, servir à exprimer le fait d'une sensibilité *diminuée*, d'une insensibilité *relative*, aux actions toxiques ou médicamenteuses.

Il n'exprime pas exclusivement en un mot, ni une diminution, ni une exagération de la sensibilité individuelle à certaines actions ; il exprime une *dévi*ation de l'impressionnabilité, soit dans le sens du plus, soit dans le sens du moins, soit même dans le sens qualitatif.

A la lumière de ces explications, nous voyons combien vaste et imprécise est la signification du mot Idiosyncrasie et il nous semble impossible de nous servir de la théorie qui l'a enfanté pour expliquer aucun des phénomènes généraux ou des Accidents cutanés de la médication arsénoïque.

b) *Anaphylaxie. Ne peut s'appliquer aux Arsénos. Critique de la théorie.*

N'ayant rien pu expliquer par l'Idiosyncrasie, voyons, maintenant, si l'Anaphylaxie va nous être d'un plus grand secours.

Quand RICHET eut découvert l'Anaphylaxie et fait connaître les symptômes généraux de ce phénomène, on crût pouvoir lui rattacher la plupart des accidents d'origine médicamenteuse, accidents que l'on voit survenir chez certains sujets prédisposés et qu'on avait jusqu'ici, non pas expliqués, mais simplement rapportés à l'Idiosyncrasie.

C'est ainsi, comme le dit le Professeur RICHAUD, que l'on a voulu rattacher à l'Anaphylaxie les accidents plus ou

moins graves que l'on peut voir survenir chez certains malades, à la suite de médications telles que la Cocaïne, l'Antipyrine et l'Iodoforme.

Un semblable rapprochement n'est évidemment pas légitime : on ne retrouve pas, en effet, dans les manifestations idiosyncrasiques de cet ordre l'un des caractères fondamentaux de l'Anaphylaxie : la nécessité d'une période d'incubation.

De plus, la plupart, sinon tous les médicaments incriminés sont des crystalloïdes.

Or, sur le terrain anaphylactique, il y a une différence fondamentale entre les crystalloïdes et les colloïdes puisque, de l'ensemble des faits expérimentaux observés jusqu'ici, on peut conclure que seuls les colloïdes paraissent capables de provoquer des réactions d'immunité et que seuls ils paraissent capables de provoquer des réactions anaphylactiques.

Qu'il puisse y avoir une certaine analogie entre les symptômes toxiques provoqués par la médication arsénoïque et les symptômes généraux de l'Anaphylaxie, nous sommes prêts à l'admettre.

Mais ce qui caractérise l'Anaphylaxie ce n'est pas tant la symptomatologie des accidents qui surviennent chez l'animal anaphylactisé que les conditions très particulières dans lesquelles ils se manifestent et notamment :

- la période d'incubation nécessaire,
- la persistance de l'Anaphylaxie pendant plusieurs mois ou même plusieurs années,
- la spécificité extrêmement particulière,
- enfin la disproportion entre la dose préparante et la dose déchaînante.

Or, jusqu'ici, la démonstration n'a jamais été faite d'un crystalloïde produisant des accidents évoluant dans des conditions rigoureusement comparables à celles que l'on retrouve à la base de l'Anaphylaxie.

En résumé, le mot Anaphylaxie ne peut s'appliquer qu'à l'expression des phénomènes d'hypersensibilité *provoquée*, créée par une première impression de l'organisme par certaines substances de constitution spéciale et de *nature colloïdale*.

Au point de vue médicamenteux, ce n'est que dans le domaine des actions *sériques* que nous trouverons des exemples d'accidents anaphylactiques proprement dits.

A notre avis donc, il n'est pas plus légitime de rattacher les phénomènes d'intolérance aux Arsénos à l'Anaphylaxie, que de les rattacher à la sensibilité médicamenteuse anormale — l'Idiosyncrasie — dont nous avons parlé précédemment.

c) *Phénomènes chimiques. Sont dus à un composé toxique.*

Soit que chez certains malades le foie est en défaut...

Nous avons vu que, chez les malades sans tares organiques, les Arsénos n'étaient pas toxiques, en tant qu'Arsénos, aux doses habituelles.

Cependant, suivant MEILLIÈRE, un certain nombre des phénomènes cutanés de l'Arsénothérapie seraient imputables à la décomposition des Arsénos dans l'organisme en des composés très toxiques. Des faits, qui semblent supporter cette théorie, ont été observés dans l'administration de l'arrhénal et du cacodylate de soude, mais, en fin de

compte, le mécanisme de cette transformation reste inconnu.

D'après tout ce que nous avons dit, nous pouvons conclure, en dehors toutefois des Arsénoxys, que, dans la presque totalité des cas, trois facteurs surtout sont à considérer dans la production des accidents : le Foie, le Rein et la Peau.

Nous nous occuperons d'abord du foie.

Nous savons que le foie est le grand entrepôt, le grand fixateur, le grand dispensateur des poisons ou toxines, exogènes ou endogènes, et nous savons également que les poisons ou toxines sont incorporés dans la cellule, dans le laboratoire cellulaire, dans le laboratoire unitaire du tissu hépatique.

En réalité, le rôle *antitoxique* du foie est plus considérable qu'on ne le pense généralement : transformation de certains déchets toxiques provenant de la désassimilation des albuminoïdes, d'intoxications endogènes, d'intoxications exogènes, de toxi-infections microbiennes, etc...

Ce rôle antitoxique est d'ailleurs démontré expérimentalement. Nous savons, en effet, qu'un très grand nombre de poisons, notamment les alcaloïdes, sont beaucoup moins actifs quand on les injecte dans la veine porte que lorsqu'on les introduit directement dans la circulation générale.

D'autre part, la thérapeutique nous enseigne que la plupart des médicaments administrés par voie digestive et par conséquent traversant le foie avant de se répandre dans tous les tissus, sont moins toxiques pour une même dose que lorsqu'on les injecte directement dans le sang ou même dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Mais comment le foie sain exerce-t-il donc sa fonction antitoxique ?

Par un mécanisme très complexe : *Il retient, il emmagasine les produits toxiques, ne les laissant passer qu'à petites doses dans la circulation générale*, réglant en quelque sorte son débit sur la rapidité de l'élimination — ou plutôt sur la disparition de ces toxiques dans les humeurs qui viennent en contact avec lui.

Il détruit lui-même certains toxiques et enfin il peut en éliminer par sa sécrétion biliaire.

Cela dit, et pour la clarté de la compréhension des accidents provoqués par les Arsénos, nous pouvons comparer la cellule hépatique à un récipient dans lequel se déverse la plus grande partie des poisons ou toxines contenues dans l'organisme humain.

Il est évident que si ce récipient — cette bouteille disons — est déjà à moitié remplie de liquide, la quantité complémentaire que l'on pourra y déverser pour la remplir entièrement sera moins grande que si elle était complètement vide ou préalablement remplie au tiers, par exemple.

Nous n'avons qu'une substitution de mots à faire. Nous n'avons qu'à mettre au pluriel, et nous pouvons dire :

Si la capacité toxique des cellules hépatiques est déjà partiellement remplie, la quantité de toxine ou de poison introduite dans l'organisme, qui remplira les cellules hépatiques (le foie) à pleine capacité toxique, sera d'autant moins grande que ces cellules seront déjà plus intoxiquées pour quelque cause et par quelque produit que ce soit.

Ceci revient à dire que la capacité toxique normale de la cellule hépatique n'est certainement pas infinie.

D'un autre côté, il nous faut mentionner ici les cas où la bouteille n'est pas de capacité normale comme nous la concevons dans le foie sain et en bon fonctionnement,

Il est possible, en effet, de penser que, dans certaines occasions, la bouteille sera de capacité plus ou moins diminuée — elle représentera alors le foie malade ou à mauvais fonctionnement — et ne pourra contenir, par conséquent, qu'une quantité également diminuée de liquide.

Une comparaison semblable peut s'appliquer à tous les tissus qui fixent, qui désintègrent, qui éliminent les toxines et les poisons de notre organisme.

Ainsi éclairés par cette simple comparaison, nous pouvons expliquer et comprendre, dès lors, un mécanisme possible — dont nous avons commencé l'expérimentation — dans la production des accidents provoqués par les Arsénos.

Ou la bouteille était vide ou presque vide, les cellules hépatiques normales et fonctionnant bien : dans ce cas, l'Arséno est, après son introduction dans l'organisme, retenu, emmagasiné, et ainsi, mis hors d'état de nuire.

La bouteille était-elle pleine ou presque pleine, ou bien est-elle de capacité diminuée ? Les cellules hépatiques sont-elles intoxiquées par les poisons ou toxines qu'elles ont déjà fixé sur elles-mêmes, comme cela pourrait être le cas dans les constipations chroniques, dans les fermentations intestinales, dans les troubles gastro-intestinaux en général, l'alcoolisme, la morphinomanie, le plombisme, la goutte, les suppurations prolongées, etc... ?

Ou bien, ces cellules hépatiques — « locus minoris resistentiæ » — sont-elles de capacité toxique diminuée par prédisposition naturelle ou par maladie antérieure ?

Dans tous ces cas, l'introduction d'un toxique quelconque, l'introduction d'une dose d'Arséno par exemple, remplira la bouteille d'abord, puis la bouteille débordera,

L'Arséno débordera donc dans tous les parenchymes, dans tous les tissus interstitiels.

Alors, et ceci a une importance extrême, un tissu n'ayant pas au même titre que le foie la puissance de fixation et de désintégration des poisons et toxines en général, *mais ayant une tendance chimique particulière vers l'Arséno* l'adaptera sur sa molécule. Et si ce tissu se trouve dans l'impossibilité de l'éliminer : *c'est sa mort*. Il est donc tué par l'Arséno : VOILA L'ACCIDENT.

Voilà l'accident qui se déclare, peut-être brusquement, peut-être après un temps plus ou moins long suivant la dose à éliminer, suivant l'état des cellules qui, se substituant au tissu hépatique, vont s'adapter à une fonction nouvelle pour laquelle elles n'étaient point faites.

Les tissus sur lesquels se fixent l'Arséno qui a ainsi débordé du récipient hépatique sont d'origine ectodermique. Ils sont deux : le tissu nerveux mais surtout le tissu épidermique.

Et ainsi, les accidents dus aux Arsénos sont presque toujours des accidents cutanés, rarement des accidents nerveux et, de par le raisonnement que nous venons de tenir, ils semblent surtout dépendre de l'intoxication arsenicale.

Ces accidents paraissent, en effet, parfaitement superposables aux rares cas d'Arsénicisme aigu rapportés dans la littérature scientifique.

* * *

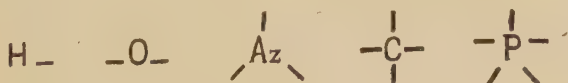
Mais ce n'est pas tout.

Si nos expériences semblent jusqu'ici autoriser les hypothèses que nous venons d'exposer, nous voulons encore

faire une comparaison qui nous amènera à des conclusions absolument identiques; qui fera comprendre le processus des accidents ayant à leur origine la déchéance grave de la cellule hépatique.

Dans la chimie minérale, nous savons qu'une molécule peut, suivant les corps considérés, présenter de 1 à 5 valences.

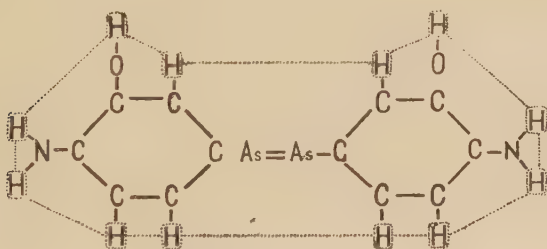
Ainsi l'Hydrogène a une valence; — l'Oxygène en a deux; — l'Azote en a trois; — le Carbone en a quatre; — le Phosphore en a cinq.



FORMULE 7

Et nous savons que plus la formule d'un corps est compliquée, plus les valences périphériques sont nombreuses.

Reportons-nous à la formule 4 et transcrivons, en modifiant son arrangement pour notre raisonnement, la formule du Dioxydiaminoarsénobenzène.



FORMULE 8

Dioxydiaminoarsénobenzène.

Au premier regard, nous voyons que cette molécule organique est assez complexe ; mais, ce qui nous frappe le plus et ce que montre bien notre arrangement, c'est qu'au point de vue abstrait, on peut la comprendre comme formée de deux parties : une partie centrale, le noyau en quelque sorte, qui présente 12 valences à satisfaire, et une partie périphérique composée de 12 molécules d'Hydrogène satisfaisant, saturant, pour ainsi dire, les 12 valences du noyau.

Et, concevons maintenant la molécule de tissu hépatique ou plutôt, concevons l'unité physiologique du foie, la cellule hépatique, comme une « chaîne » sphérique à valences indéfinies mais très nombreuses, que nous pouvons projeter sur un plan, suivant cette figure :



FIGURE 1

Un noyau central donc, et, à la périphérie, des valences « ouvertes » ou « non satisfaites » — quelque chose de semblable, mais de plus schématique que la formule du Dioxydiaminoarsénobenzène que nous avons représenté ci-dessus.

Nous devons, tout d'abord, dire que nous ne nous occupons ici que des relations qui existent entre la cellule hépatique et les toxines ou poisons contenus ou introduits dans l'organisme.

Il est absolument démontré, et, universellement admis

aujourd'hui, comme nous l'avons dit au début de cet article, que la cellule du foie préside à la désintoxication de l'organisme.

Nous devons donc nous représenter cette « nappe » de valences qui hérissent la sphéricité schématique de notre cellule hépatique comme ayant un sens électif très spécialisé, une tendance toute particulière à la fixation des toxines ou poisons.

Et, nous l'avons également mentionné, pour disposer d'un poison, pour transformer une toxine en ses éléments éliminables les moins toxiques, la cellule hépatique est obligée de s'incorporer cette substance.

Mais maintenant, d'où proviennent donc ces toxines et ces poisons qui peuvent ainsi venir mettre à contribution l'activité si spécialisée de la cellule du foie ?

Ils sont infiniment nombreux et nous n'en citerons ici que quelques-uns, nécessaires à cette discussion théorique.

D'abord les aliments, viandes riches en nucléoprotéines, viandes marinées ou faisandées, etc...

Mais, les plus importants de tous, non pas parce qu'ils sont plus toxiques ou plus poisons, mais parce que ce sont ceux que l'on rencontrera *le plus souvent*, ceux que l'on pourra ne pas soupçonner, ceux contre lesquelles notre bonne volonté trébuchera faute d'avoir été suffisamment consciencieuse ou perspicace. Ce sont les intoxications endogènes par diathèse ou maladie.

Nommons d'abord : la Syphilis elle-même ; puis le Paludisme ; puis la Tuberculose, la Goutte, les Suppurations prolongées, les Troubles gastro-intestinaux, *mais surtout les Fermentations Intestinales avec auto-intoxication du type qui dure toujours...*

Toutes ces affections nous semblent si graves dans l'in-

toxication de la cellule hépatique que nous n'oserions essayer de les faire se succéder par ordre d'importance.

Et, maintenant que nous avons mentionné quelques-unes des causes de la présence des toxines ou poisons dans l'organisme, reportons-nous à la cellule sphérique, hérissée de valences ouvertes, que nous avons projetée sur le plan d'une page précédente (Figure 1).

Admettons que cette cellule a 100 valences ouvertes et supposons un premier cas.

1° La cellule hépatique est saine, aucune ou très peu de ses valences toxiques sont occupées par les toxines métaboliques ou autres.

Son fonctionnement est normal. Elle supportera vaillamment une dose médicamenteuse d'Arséno. Cette dose, elle la fixe, la désintègre, la combine, s'en décharge dans le sang et la confie aux divers tissus et organes chargés de son élimination.

Pas d'accidents.

Supposons maintenant qu'une dose médicamenteuse moyenne correspondant à 0 gramme 60 d'Arséno occupera 50 des valences de notre cellule hypothétique à 100 valences ouvertes.

2° La cellule hépatique est saine, mais un certain nombre de ses valences toxiques sont déjà occupées par des poisons renfermés dans l'organisme.

Ainsi, disons que, sur 100 valences toxiques de notre cellule, 20 sont déjà occupées par des composés plombiques chez un ouvrier peintre.

Soudainement, une dose moyenne d'Arséno est introduite dans la circulation et, dans ce cas encore, cette dose occupera 50 des valences restées libres de la cellule hépatique : $20 + 50 = 70$.

La cellule aux 100 valences toxiques ne sera pas saturée.

Elle pourra vivre. Elle sortira, chancelante peut-être, mais victorieuse quand même, surtout si des émonctoires diligents et vigoureux contribuent à assurer une élimination rapide.

3° La cellule hépatique est encore saine, mais un nombre considérable de ses valences toxiques sont occupées — disons 40 — par des toxines d'origines intestinales, provenant, par exemple, de fermentations saprophytiques.

On connaît très bien, et depuis fort longtemps, la formation de ces substances : Indol, Scatol, etc... On connaît toute leur nocivité et l'on sait toute l'importance de leur action dans la pathogénie des troubles hépatiques.

Comment va se comporter la cellule si une petite dose d'Arséno qui occupera 25 de ses valences toxiques ouvertes est jetée sur elle : $40 + 25 = 65$.

La cellule n'est pas saturée et, en raisonnant *seulement* (1) avec les facteurs que nous avons déjà mentionnés, la cellule doit vivre et aucun accident ne surviendra.

Et maintenant, supposons qu'une dose moyenne d'Arséno vient se fixer sur 50 des 60 valences toxiques qui restent ouvertes à notre cellule hépatique : $40 + 50 = 90$.

Ici encore, la cellule n'est pas saturée ; ici encore, elle pourra, temporairement affaiblie, survivre quand même.

Enfin, supposons une dernière fois, que la dose forte d'Arséno occupe 80 valences et concentrons toute notre

(1) Il est, en effet, possible que les déchets aromatiques (Indol, Scatol, etc...) provenant de la décomposition des albuminoïdes dans l'intestin forment avec les Arsénos des combinaisons intracellulaires d'une grande toxicité pour le tissu hépatique. C'est notre conviction, mais elle reste encore à démontrer.

attention, car ici, commence une série de phénomènes que nous allons discuter de notre mieux.

Notre cellule hépatique, avons-nous dit, est hérissée de 100 valences ouvertes dont 40 sont occupées déjà par des corps aromatiques provenant de fermentations intestinales et en voie de sulfoconjugaison.

Que la dose forte d'Arséno soit maintenant introduite dans l'organisme.

Cette cellule qui n'a plus que 60 valences libres, va finir de se saturer avec le composé arsenical.

Elle sera donc intoxiquée à pleine capacité: *Elle va mourir.*

Et non seulement la cellule hépatique sera saturée mais encore elle sera incapable de fixer sur elle-même une quantité d'Arséno correspondant à 80 de ses valences toxiques alors qu'elle n'en a plus que 60 de libres.

Pour rappeler notre comparaison précédente, nous dirons qu'ici encore c'est le récipient qui déborde.

Une certaine quantité d'Arséno restera, en effet, libre dans l'organisme à la charge principale des tissus ectodermiques pour lesquels il semble avoir une affinité biochimique particulière.

Les tissus épidermiques, comme nous l'avons déjà dit, sont ceux qui supporteront presque seuls le poids de ce travail d'élimination pour lesquels ils n'étaient point faits.

Et, ici encore, si les cellules épidermiques ne peuvent éliminer l'Arséno qui s'est fixé sur elles ou qu'elles ont fixé sur elles-mêmes, *elles seront tuées et ce sera l'Accident cutané.*

Nous arrivons donc, encore une fois, aux mêmes conclusions par des chemins absolument différents et nous devons dire ici que ce sont ces raisonnements qui nous ont fait

concevoir les expériences que nous n'avons pas encore achevées mais qui nous permettront bientôt, nous l'espérons, de parler non pas de présomptions mais de certitudes scientifiques.

Mais là ne sont pas toutes les possibilités que nous ont suggéré nos expériences.

Ici, nous avons seulement essayé de voir et de comprendre ce drame cellulaire avec lequel la cellule épidermique se suicide en s'emparant elle-même de l'Arséno, où se trouve assassinée en quelque sorte par l'Arséno qui s'implante sur elle.

Il nous semble superflu de dire que plus la cellule hépatique sera déjà intoxiquée ou héréditairement malade plus l'accident sera violent et plus il surviendra facilement.

d) Soit enfin par le phénomène de l'accumulation; le rein est responsable.

La voie rénale est de beaucoup la plus importante dans l'élimination de l'Arsenic. C'est pour cela que les diminutions, même légères, de la perméabilité du rein et les lésions de la cellule hépatique se disputent la première place dans la pathogénie des accidents consécutifs à l'emploi des Arsénos.

C'est d'ailleurs l'opinion de LACAPÈRE et les recherches de JEANSELME et BOUGRAND semblent la soutenir.

La rapidité de l'élimination par le rein est assez variable. C'est ainsi que sur 8 malades, six ont éliminé presque entièrement leur Arsenic du 3^e au 6^e jour et les deux autres ne l'ont éliminé que beaucoup plus tardivement et d'une manière intermittente. L'un de ces derniers fit un léger Erythème papulo-squameux et l'autre, qui n'avait pas encore révélé de traces d'Arsenic dans l'urine au 10^e jour,

présenta, dès le lendemain de l'injection d'Arséno, un Erythème généralisé, persistant et accompagné de signes généraux graves.

Mais, l'élimination de l'Arsenic, comme l'ont vu BAR et HUDELO, peut se faire d'une manière encore beaucoup plus lente et plus irrégulière dans les cas qui ont présenté des accidents.

C'est ainsi que FRENKEL, HEIDEN et NAVASSART cités par GALONNIER ont pu en trouver dans l'urine huit mois (!) après une injection intraveineuse de 0 gramme 50 de Salvarsan.

Il ne faut pas croire, cependant, que la cause de ces différences dans le rythme de l'élimination soit le médicament lui-même. Les Arsénos semblent, en effet, n'avoir que peu d'influence sur l'épithélium rénal; et, il faut chercher l'explication de ces phénomènes, non pas dans la toxicité des Arsénos, mais dans les lésions déjà existantes de l'organe.

SCHREIBER, DUHOT, STUHMER, déclarent que les Arsénos n'ont jamais déterminé d'albuminurie. C'est d'ailleurs l'opinion de NICOLAS et MOUTOT qui vont même jusqu'à prétendre que l'Albuminurie n'est pas une contre-indication.

Ces variations, si importantes, dans la rapidité de l'élimination de l'Arsenic par le rein ont attiré notre attention et nous en avons tiré certaines conclusions que nous voulons exposer ici.

On admet généralement aujourd'hui que les injections doivent être d'autant plus rapprochées que les doses sont plus faibles; et d'autre part, il est évident que la technique parfaite de l'administration des Arsénos doit varier avec chaque patient.

L'idéal serait évidemment de construire, pour chaque malade, une courbe d'élimination de l'Arsenic.

MOUNEYRAT a calculé que l'élimination moyenne de Novarsénobenzène et de Galyl s'élevait à 0 gramme 10 par jour environ. (1) Ce qui fait qu'un malade recevant 0 gramme 30 de Novarsénobenzène éliminera approximativement en 3 jours; tel autre, recevant 0 gramme 60, éliminera approximativement en 5 ou 6 jours; tel autre enfin, recevant 0 gramme 90, ce qui représente la dose maximum habituelle, éliminera en 7, 8 ou 9 jours.

Pendant le cours d'une série d'injections d'Arséno, les cliniciens obéissent, empiriquement peut-être, à la loi de l'élimination que nous venons de mentionner, en faisant leurs injections à 8 jours d'intervalle, ce qui laisse, d'après ce que nous avons dit, une marge considérable pendant laquelle dans la majorité des cas les Tréponèmes ne sont pas soumis à l'action destructive de l'Arséno.

Nous avons dit que l'élimination moyenne de Novarsénobenzène et de Galyl était environ de 0 gramme 10 par jour. Mais, si nous parlons de moyenne, cela veut dire, comme nous l'avons souligné au début de cet article, que quelques malades élimineront beaucoup plus vite et d'autres plus lentement. Ce sont ces variations qui nous ont fait concevoir la nécessité d'une courbe d'élimination.

Nécessité pour le traitement *idéal* évidemment, qui permettrait, sitôt la première dose éliminée, d'injecter la seconde; sitôt la seconde éliminée, d'injecter la troisième, etc...

Ainsi, nos malades ne seraient jamais vides d'Arséno,

(1) Les analyses de ALOY, cité par GALONNIER, arrivent, d'ailleurs, aux mêmes conclusions.

et d'autre part, fait tout aussi important, une injection intempestive ne viendrait jamais, d'une manière insoupçonnée, surajouter sa toxicité à une dose précédente qui n'aurait pas encore été complètement éliminée.

Il devient évident que cette courbe d'élimination jetterait une vive lumière sur la méthode à suivre dans le dosage.

Ainsi, supposons un malade qui élimine moyennement.

Ce malade reçoit, disons, 0 gramme 30 de Novarséno-benzène, un certain jour : figure 2.

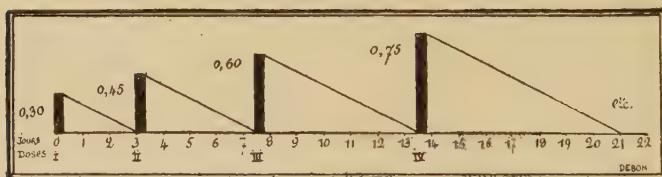


FIGURE 2

Au bout de 3 jours il a éliminé ses 30 centigrammes d'Arséno: le troisième jour on lui fait sa deuxième injection et l'on augmente la dose à 0 gramme 45.

Cette deuxième dose est éliminée en 5 jours: le huitième jour on lui fait sa troisième injection et l'on porte la dose à 0 gramme 60.

Cette troisième dose est éliminée en 6 jours: le quatorzième jour on lui fait sa quatrième injection de 0 gramme 75 d'Arséno qu'il éliminera en 7 jours.... et ainsi de suite jusqu'à ce qu'un symptôme avertisseur apparaisse ou jusqu'à ce que la dose maximum que l'on se proposait soit atteinte.

On comprend facilement l'avantage d'un traitement suivi

de la sorte sur un traitement administré selon la méthode habituelle suivante :

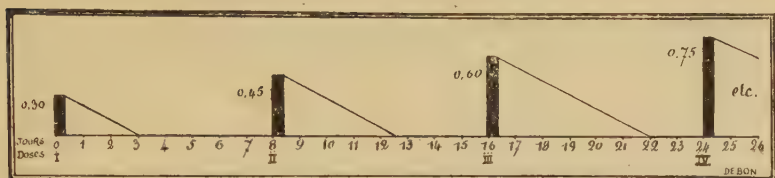


FIGURE 3

On remarquera en effet, que, dans la manière courante d'administrer les Arsénos (Fig. 3), le malade que nous avons choisi d'élimination moyenne, reste vide d'Arséno du 3^{me} au 8^{me} jour. Il reste encore vide d'Arséno du 12^{me} au 16^{me} et encore du 22^{me} au 24^{me} jour.

Notre raison souligne ceci comme un désavantage considérable.

On pourrait encore améliorer la méthode des injections si l'on opérait comme en donne une idée la figure 4.

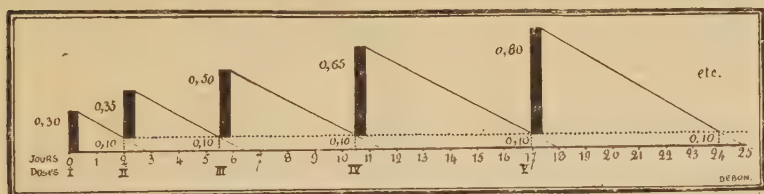


FIGURE 4

Dans ce cas, en effet, l'injection serait toujours faite avant l'élimination complète de la dose précédente. En sorte que le malade contiendrait toujours une quantité appréciable d'Arséno et qu'une action continue serait ainsi agissante sur l'agent infectieux.

On pourrait, par exemple, faire chaque injection alors que la courbe d'élimination indiquerait qu'il reste encore dans l'organisme une quantité donnée d'Arséno.

Ainsi, si la constante d'Arséno était, disons, de 0 gramme 10, comme le montre très nettement la figure 4, la progression des doses à injecter serait : 0,30 — 0,35 — 0,50 — 0,65 et 0,80, et non plus, comme il est maintenant d'usage presque courant : 0,30 — 0,45 — 0,60 — 0,75 et 0,90.

D'autres modifications à cette méthode idéale d'injections par l'étude de la courbe d'élimination, nous amèneraient encore à la conception d'un autre moyen d'agir : figure 5.

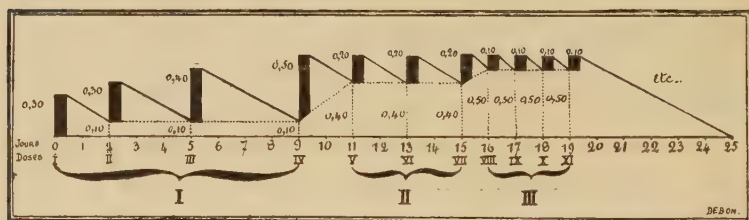


FIGURE 5

Voici comment doit s'interpréter cette figure :

I. — On essaie la tolérance du malade pour l'Arséno comme dans la figure 4. Tolérance aux doses progressives, successives et séparées, avec une constante d'Arséno de 0 gramme 10.

II. — On rapproche les injections, une tous les deux jours par exemple : on essaye ainsi la tolérance aux doses rapprochées et, en même temps, à une saturation modérée.

Le malade reçoit tous les deux jours ce qu'il a éliminé

pendant les deux jours précédents, soit 0 gramme 20 d'Arséno.

Dans ce cas (Fig. 5 — II) le malade aura accepté, sans accident, une injection de 0 gramme 20 d'Arséno tous les deux jours, surajoutée à une saturation continue, bien tolérée également, de 0 gramme 40.

III. — Ici les injections sont quotidiennes et toujours égales à l'élimination journalière moyenne du malade que nous avons supposé, soit 0 gramme 10 d'Arséno par 24 heures.

Le malade supporte donc une injection quotidienne de 0 gramme 10 d'Arséno surajoutée à une saturation continue de 0 gramme 50.

Tournons nous maintenant vers le malade qui a fait un accident quelconque.

L'étude de la courbe d'élimination, en supposant que l'on puisse arriver à la dessiner avec une exactitude relative, nous permettra d'expliquer avec clarté ce qui a dû se passer.

Supposons un malade dont l'élimination journalière défectueuse n'est que de 0 gramme 025, au lieu de 0 gramme 10, par jour.

Ce malade se présente à nous sans aucun signe particulier indicateur de cette élimination défectueuse ; aussi, nous lui donnons le traitement moyen, comme il est d'usage, en débutant par 0 gramme 30 et en renouvelant l'injection, augmentée de 0 gramme 15, tous les 8 jours : figure 6,

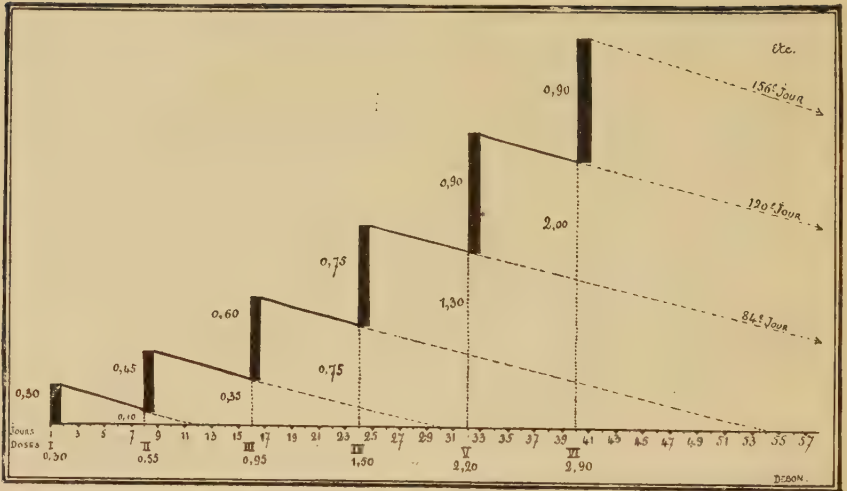


FIGURE 6

Cette figure semble particulièrement facile à comprendre.

Au lieu d'éliminer les 0 gramme 30 d'Arséno en 3 jours, comme le faisait le malade à élimination moyenne que nous avons considéré dans les figures précédentes, celui dont nous nous occupons maintenant, avec une puissance d'élimination réduite, va mettre 12 jours pour éliminer ces 0 gramme 30 d'Arséno.

Aucun accident n'étant survenu, le 8^{me} jour on fera une deuxième injection d'Arséno de 0 gramme 45 qui vont s'ajouter aux 0 gramme 10 encore présents dans l'organisme et qui représentent la partie restante de la première dose de 0 gramme 30.

$$0,10 + 0,45 = 0,55$$

qui demanderont, au taux de 0 gramme 025 par jour, 22 jours pour être éliminés complètement.

Si, encore une fois, aucun accident ne s'est manifesté, on pratique, le 16^{me} jour, une troisième injection, celle-ci de 0 gramme 60, qui s'ajouteront aux 0 gramme 35 restants des 2 injections précédentes, soit :

$$0,35 + 0,60 = 0,95$$

qui demanderont, toujours au même taux, 38 jours pour leur complète élimination.

L'accident va peut-être survenir ici.

Mais, supposons qu'il ne survienne pas encore, et que, non avertis, nous injectons une nouvelle dose de 0 gramme 75 le 24^{me} jour.

Comme pour les deux injections précédentes, cette dose de 0 gramme 75 s'ajoutera au reliquat des 3 premières injections qui s'élève lui-même à 0 gramme 75 :

$$0,75 + 0,75 = 1 \text{ gramme } 50$$

Etc...

L'accident est arrivé ! Il est arrivé entre le 16^{me} et le 24^{me} jour. C'est l'accident tardif.

C'est celui que nous rencontrons après la 3^{me} ou 4^{me} injection et notre raisonnement concorde parfaitement avec les enseignements de la clinique.

Nous expliquons autre part, l'accident rapide, dramatique, qui survient après la première ou la deuxième dose par un mécanisme plus aigu et qui semble tout à fait différent.

Toutes ces discussions sont spéculatives évidemment ; néanmoins, elles lèvent le voile sur l'avenir possible d'une administration moins empirique, plus rationnelle des

Arsénos, et ceci, grâce à la connaissance et à l'établissement possible de la courbe d'élimination.

Et non seulement l'administration du médicament deviendra plus scientifique, ce qui sera intéressant pour le médecin, mais elle deviendra surtout sans danger, ce qui sera un avantage pour le malade.

e) *En dernière analyse, considérer la peau comme éliminateur d'un composé toxique d'Arsenic.*

Comme nous l'avons exposé longuement, le foie préside aux transformations que doivent subir les Arsénos pour être éliminables et, nous venons de voir que les lésions de cet organe se traduisent par une diminution de sa fonction antitoxique et par une déficience de sa fonction d'emmagasinement.

Le toxique introduit ou accumulé se trouve donc rejeté brutalement, en masse, dans l'organisme du malade.

Plusieurs voies s'offrent alors à lui pour en sortir : la peau, l'intestin et le rein sont les plus importantes.

Nous avons déjà souligné l'inconstance de la voie rénale chez certains malades. Il se produit, dans ces cas, une mise à contribution des voies restées libres : peau et intestin, et c'est l'établissement d'une voie de dérivation qui explique les diarrhées si fréquentes et les accidents cutanés.

Un autre facteur doit être considéré.

Nous avons déjà dit, en effet, que les Arsénos ont une tendance marquée à se fixer sur les tissus d'origine ectodermique : le tissu nerveux et surtout le tissu épidermique.

Il y a, entre l'Arséno et ces tissus, une affinité chimique indéniable qui fait que l'épiderme supportera presque

seul le poids de ce travail d'élimination pour lequel il n'était point fait.

Et, dans le cas où les cellules épidermiques ne pourront éliminer l'Arséno qui s'est fixé sur elles où qu'elles ont fixé sur elles-mêmes, elles seront tuées et ce sera l'accident.

Ce rôle de la peau dans l'élimination des Arsénos, a, d'ailleurs, été invoqué par GOUBEAU, qui a fait des expériences pour démontrer son importance dans les cas d'Erythrodermie.

En résumé, il semble bien que, dans la majorité des cas, l'on doit considérer la peau comme un organe émonctorial complémentaire chargé de l'élimination d'un corps toxique qui se trouve avoir une affinité chimique particulière pour sa substance propre.

Cette affinité chimique entrave la fonction émonctoriale et la toxicité se manifeste par l'inflammation ou par la destruction du tissu épidermique.

Nous avons prélevé des squames sur différents malades et nous allons entreprendre le dosage de l'Arsenic dans ces spécimens.

La quantité d'Arsenic contenue dans la peau des malades qui présentent des accidents cutanés post-arsénoïques, nous semble utile et intéressante à connaître.

Nous regrettons d'avoir été trop pressé pour faire ces recherches avant la publication de ce travail.

1. EVOLUTION.

De l'étude que nous venons de faire, il semble ressortir clairement que l'on peut diviser les accidents cutanés de l'Arsénothérapie en deux classes bien distinctes.

1° Les Erythèmes fugaces ou éphémères, l'Herpès, le

Zona, etc..., qui surviennent à la suite d'une dose unique d'Arséno ou après un petit nombre seulement d'injections.

Ces phénomènes, comme nous l'avons vu, sont de nature essentiellement bénigne et de durée généralement très courte.

2° Les Mélanodermies, les Purpuras, les Erythrodermies, etc..., dont l'apparition se fait au contraire après des doses répétées.

L'évolution de ces accidents, qui est beaucoup plus lente, demande souvent plusieurs mois pour aboutir enfin à une terminaison.

2. PRONOSTIC.

Le pronostic des manifestations cutanées provoquées par les Arsénos est presque toujours favorable.

Les cas de mort sont, en effet, fort rares. Dans tous les rapports que nous avons étudiés et chez tous les malades, que nous avons observés personnellement, nous n'avons rencontré qu'une seule terminaison fatale survenue au cours d'une Mélanodermie très accentuée. (Observation N° 3.)

Il faut bien savoir, cependant, que le pronostic de quelques-uns des phénomènes les plus simples, peut ne pas être aussi bénin qu'il le paraît tout d'abord. C'est ainsi que le Prurit, les Erythèmes légers, les Œdèmes, etc..., peuvent être la première manifestation qui annonce une Erythrodermie.

De même, il faut ne jamais perdre de vue que certaines formes de Purpuras et que quelques Erythrodermies se sont terminés par la mort du malade.

3. DIAGNOSTIC.

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de ce travail, les éruptions cutanées consécutives à l'administration des Arsénos peuvent revêtir des formes nombreuses et variées, dont quelques-unes se rapprochent de très près de certaines dermatoses.

A première vue le diagnostic pourrait donc paraître très complexe si la connaissance du traitement antérieur ne venait en quelque sorte l'imposer.

En conséquence, il faudra se garder, justement à cause d'une certitude qui pourrait devenir trompeuse, d'attribuer aux Arsénos des éruptions dans lesquelles ils n'ont aucune part de responsabilité, ou seulement une responsabilité indirecte et toute relative.

On peut dire cependant, dans la presque-totalité des cas, que l'apparition d'une éruption au cours du traitement arsénoïque ne laisse aucun doute sur sa nature et sur sa cause.

La première indication sera de déterminer si le malade n'a pas suivi un traitement médicamenteux en même temps que son traitement antisyphilitique. On sait, en effet, que les éruptions déchaînées par les potions et les cachets sont loin d'être rares (Antipyrine, Iodures, etc...).

THIBIERGE et MERCIER rapportent un cas d'éruption post-arsénoïque qui a simulé de très près les taches érythémato-pigmentées provoquées par l'administration d'antipyrine.

La deuxième question qui devra se poser établira l'existence d'une association des traitements mercuriel et arsénoïque.

Cette association est considérée comme dangereuse par WECHSELMANN qui prétend que le mercure entraverait l'élimination des composés arsenicaux en provoquant une néphrite tubulaire. Il met en garde contre l'attribution aux Arsénos de toutes les dermatoses qui surviennent au cours de ces traitements mixtes.

Ce même auteur cite le cas d'une Eruption morbilliforme survenue au cours d'une association Arséno-Mercurienne et dont l'évolution fut fatale. Après l'autopsie, l'examen chimique du foie révéla, dans cet organe, une quantité beaucoup plus considérable de Mercure que de Salvarsan.

Les éruptions consécutives au Mercure présentent, d'ailleurs, les plus grandes analogies avec celles qui suivent l'administration des Arsénos. NEISSER et BRANDWEINER affirment qu'il est impossible de les différencier et BRAUER remarque que les exanthèmes arsénoïques ont le même aspect, la même évolution et le même pronostic que les exanthèmes mercuriels.

Les éruptions médicamenteuses éliminées (Mercure, Antipyrine, Iodures, etc...), il nous restera à déterminer si cette éruption ne fait pas partie d'une maladie quelconque à son début.

Mais, quelles sont donc les formes d'éruptions post-arsénoïques qui peuvent ainsi prêter à confusion, et avec quelles maladies peuvent-elles être confondues?

Une première cause d'erreur réside dans la réaction de JARISCH-HERXHEIMER que nous avons discutée en détail au début de ce travail.

Nous en reparlerons ici, non pour la décrire, mais seulement pour souligner son importance au point de vue du diagnostic,

Dans les cas typiques il est impossible de ne pas la reconnaître ; mais, il n'en est pas de même dans les cas d'éruptions latentes, où, lorsqu'une éruption sur le point d'apparaître se découvre soudainement à la suite du traitement arsénoïque. C'est ainsi qu'une Roséole peut couvrir le visage alors qu'on ne l'y voit jamais dans le cours normal de la Syphilis.

Le diagnostic peut, dans ces cas, être d'autant plus difficile que, comme nous l'avons vu, certaines éruptions érythémateuses peuvent être très précoces et ne pas se reproduire au cours du traitement ultérieur.

Une autre cause d'erreur réside dans la confusion possible entre les Eruptions arsénoïques et les phénomènes cutanés qui accompagnent les fièvres éruptives.

Deux cas peuvent alors se présenter : ou,

1° une fièvre éruptive passe insoupçonnée au cours d'un traitement par les Arsénos, l'éruption ayant été rattachée au médicament ; ou,

2° l'image clinique des phénomènes cutanés et les symptômes généraux simulent si bien la fièvre éruptive que l'on reste un instant perplexe.

MILIAN signale au cours de l'Arsénothérapie deux cas ayant présenté tous les caractères de la Rubéole.

D'autres cas, assez nombreux, ont été signalés, qui ont simulé diverses maladies.

Ainsi, un cas signalé par THIBIERGE, a pu, au début, faire penser à une Fièvre Typhoïde par la présence de quelques taches rosées, puis, ce même cas, a, plus tard, simulé un commencement de Variole.

FRÜHWALD rapporte un cas lui ayant donné l'impression d'un Typhus exanthématique.

Mais, le plus souvent, les éruptions post-arsénoïques

simulent de très près la Scarlatine et la ressemblance peut être si frappante que l'on a isolé des malades et que l'on en a envoyé d'autres dans les salles de contagieux. Des cas semblables ont été signalés par FRÜHWALD, par RAVAUT et par GUÉNOT.

Les Mélanodermies généralisées et les Taches pigmentaires peuvent également présenter un certain degré de confusion.

Les Mélanodermies généralisées seront facilement différenciées de la maladie d'Addison, des pigmentations qui accompagnent quelquefois le Paludisme, ou, encore, de la Mélanodermie des vagabonds.

Le diagnostic des Taches pigmentaires s'impose quand il s'agit surtout de certaines pigmentations d'origine syphilitique. Il n'est pas très rare, en effet, de rencontrer à la place qu'occupaient d'anciennes syphilides, des taches assez prononcées chez des syphilitiques ayant ou n'ayant pas suivi de traitement arsénoïque.

On devra également penser aux pigmentations résiduelles de l'Ecthyma, du Zona, de certaines Eruptions bulleuses et enfin de la Gale infectée.

L'Herpès peut également être confondu avec certaines lésions syphilitiques et BETTMANN insiste sur l'importance qu'il y a à le reconnaître.

Enfin, l'Urticaire pigmentaire, le Pityriasis versicolor, et les Nœvi pigmentaires ont des signes particuliers suffisamment caractéristiques pour que toute confusion soit évitée.

4. TRAITEMENT.

Nous voulons, dès le début de cet article, traiter de l'excision du chancre qui nous apparaît comme l'un des

moyens efficaces de lutter contre la nécessité de doses puissantes prolongées et, par conséquent, contre la fréquence des accidents.

Excision du chancre.

Le Chancre syphilitique, dans la grande majorité des cas, est représenté par une induration dont la consistance est si remarquable qu'on la dit, généralement, caractéristique.

C'est la réaction violente et persistante d'un organisme essayant de s'isoler complètement d'un foyer d'infection qui, sans cesse, l'inonde de nouveaux Tréponèmes contre lesquels il sent sa force défaillir au fur et à mesure qu'augmente leur nombre.

Cette réaction locale, cette barrière que les tissus essayent de dresser autour de la zoneensemencée est constituée par trois éléments :

- d'abord par une migration très active de leucocytes ;
- ensuite par une prolifération intense des tissus interstitiels qui se trouvent dans le voisinage du point d'inoculation ;

- enfin, par une congestion très marquée, et surtout par une thrombose complète de tous les vaisseaux, veinules et artérioles, qui pénètrent ou qui quittent la lésion initiale.

Cette thrombose, facilement décelable au microscope, est d'ailleurs cliniquement évidente, surtout dans ces « gros chancres indurés » dont la partie centrale se sphacèle et s'élimine.

Il ne nous semble pas douteux, en effet, que ces nécroses centrales ne sont pas seulement dues aux toxines libérées par les Tréponèmes ou contenues dans leur protoplasme.

Elles nous paraissent surtout imputables à la Thrombose périphérique, qui, en supprimant la circulation, agit en diminuant la vitalité des tissus justement soumis à l'action nocive des toxines, concentrées au maximum, qui se trouvent à l'intérieur de la lésion initiale.

Dans tous les cas, même si, « ab absurdo », l'on impute aux toxines syphilitiques seules la nécrose centrale de la plupart des « gros chancres indurés », il est avéré que la circulation sanguine est pratiquement suspendue à l'intérieur de ces chancres.

L'histopathologie nous en fournit la preuve, et, c'est là le point important, le point capital.

En effet, fait-on une injection d'Arséno ?

D'un côté de la barrière, le Sérum sanguin arsénobenzéné détruisant rapidement les Tréponèmes soumis à son action.

De l'autre côté, tranquillement cantonnés dans la lésion initiale, un nombre indéfini mais très grand, un nombre incalculable de Tréponèmes échappant à l'action destructive de l'Arséno.

Reportons-nous à la figure 2 — par la mémoire — et pensons au malade que nous soignons depuis un mois.

Ce malade présentait un très gros chancre du prépuce. L'induration était remarquable et, au centre, se trouvait une exulcération de un centimètre de diamètre environ.

Nous avons fait, le premier jour, une injection intra-veineuse de 0 gramme 30 de Novarsénobenzène.

Cette dose, d'après ce que nous avons dit, sera éliminée en 3 jours et, comme nous ne renouvelons les doses que tous les 8 jours, notre malade sera vide d'Arséno du 3^{me} au 8^{me} jour.

Mais, les Tréponèmes qui se trouvaient à l'intérieur du

chancre et qui n'ont que très peu ou même nullement souffert de cette première dose sont encore vivants.

Ils vont peut être, la chose est concevable, développer une tolérance ou une immunité relative. (1) De sorte que, si l'Arséno a faiblement agi malgré la thrombose périphérique, il est possible que les Tréponèmes se soient préparés à se défendre contre la deuxième administration d'Arséno dont l'action efficace sera d'autant plus diminuée que la thrombose sera plus complète.

Quoi qu'il en soit, du 3^m au 8^m jour, les Tréponèmes contenus à l'intérieur du chancre et qui n'ont jamais suspendu leur reproduction vont continuer à s'extérioriser et à réinfecter l'organisme dans l'intervalle des 2 doses, dans cette partie de l'intervalle pendant lequel les tissus ne sont pas soumis à l'action de l'Arséno, figure 3.

Il est certain qu'avec le temps et une augmentation suffisamment progressive des doses on parviendra à faire regresser le « gros chancre induré ». Mais, néanmoins, le mécanisme protecteur qui résulte de la thrombose périphérique que nous venons de décrire se reproduira avec chaque injection nouvelle jusqu'à ce que, prise de revers, la ceinture de protection contre l'envahissement syphilitique cède sous la répétition et sous la puissance des doses employées.

Ceci ne vient pas seulement à l'appui de la théorie que

(1) EHRLICH a vu, en effet, en étudiant les Trypanosomes, que l'on pouvait rendre une race de Trypanosome, résistante à l'Arsenic. Il pense que cette résistance résulte d'une diminution de leur affinité chimique pour l'Arsenic. Ceci explique que, pour la destruction de Trypanosomes devenus résistants, il soit besoin de quantités bien plus considérables d'Arsenic, car, dit-il, on ne peut suppléer au manque d'affinité que par une augmentation de la dose arsenicale, puisqu'il faut en définitive que les parasites fixent le médicament en quantité suffisante pour leur destruction.

nous avons émise dans une autre partie de ce travail, à savoir : qu'il serait utile de pouvoir entretenir une constante d'Arséno dans l'organisme soumis au traitement antisyphtique.

Mais nous pouvons encore en déduire plusieurs principes que nous avons mis en pratique dans notre clientèle particulière, dès 1912, avec un réel succès :

1° — On a avantage à exciser un gros chancre induré quel que soit son âge.

2° — On enlève ainsi une masse de toxines énorme, un nombre infini de Tréponèmes et une source de réinfection qui est agissante dans la dernière partie de l'intervalle compris entre les doses et qui peut, ainsi, prolonger considérablement le temps nécessaire pour obtenir la stérilisation du malade, si tant est qu'on puisse l'obtenir jamais.

3° L'excision du chancre doit être large, c'est-à-dire, être faite en dehors de la zone d'induration.

4° — Cette excision doit se faire immédiatement après l'injection antisyphtique ou, mieux encore, *en même temps qu'elle*, de manière que tous les tissus soient, au même moment, soumis à la même concentration d'Arséno.

Nous croyons, par notre expérience clinique, qu'une technique, comme celle indiquée ci-dessus, *diminuera la durée totale du traitement; nécessitera des doses moins massives* (quoique personnellement nous soyons un partisan absolu de frapper fort les premières fois); et donnera, par conséquent, plus de chances d'obtenir la stérilisation du malade avec une diminution de la fréquence des phénomènes cutanés.

Nous pourrions également invoquer, en faveur de l'excision du « gros chancre induré », la diminution de l'intoxication par bactériorolyse qui, en s'ajoutant à l'intoxi-

cation arsenicale, peut prendre une importance déterminante dans la production des accidents.

La « *Therapia Sterilisans Magna* », qui existe puisque on ne compte plus aujourd'hui les cas de réinfection qui se sont produits depuis l'introduction des Arsénos en thérapeutique, est fonction, non seulement du médicament, mais également de son mode d'application et des circonstances particulières qui caractérisent chacun des cas considérés.

Nous croyons fermement que l'excision du « gros chancre induré » au moment même de la première administration d'Arséno est une des circonstances qui peuvent nous ouvrir les plus grands espoirs à ce sujet.

La première objection que l'on nous a très souvent répétée est qu'à l'apparition de la lésion initiale, l'infection est déjà universelle, et que, par conséquent, il était inutile d'exciser le chancre.

Le Professeur PRUDDEN nous a appris, ce fait, en 1908, dans son incomparable cours de Pathologie générale au « College of Physicians and Surgeons », pendant notre deuxième année d'études médicales et nous ne l'avons jamais oublié.

Ce n'est pas pour empêcher la généralisation de l'infection syphilitique que nous conseillons l'excision du « gros chancre induré » et que, personnellement, nous l'avons pratiquée dans la majorité des lésions initiales qui se sont présentées à nous. L'explication contenue dans les lignes ci-dessus nous semble suffisamment claire et nous dispense de plus de commentaires.

La deuxième objection que l'on nous a opposée, est que, dans la syphilis comme dans le cancer, le bistouri donne quelquefois un « coup de fouet » à l'infection.

Nous pourrions répondre que dans sa Thèse (en 1913!),

trois ans après l'introduction du 606, MISKDJAN a rapporté 167 cas connus de mort due aux Arsénos et que, dans ces conditions, on devrait définitivement supprimer et même défendre une médication aussi dangereuse.

La vérité est que, bien qu'ayant excisé de nombreux chancres *pendant* nos injections de Salvarsan, nous n'avons jamais, personnellement, rencontré un de ces « *coups de fouet* ».

Sous la forme de Phénomène d'Herxheimer, ils semblent d'ailleurs survenir assez fréquemment sans que l'intervention du bistouri soit indispensable.

* * *

Si, d'un seul regard, nous essayons maintenant d'embrasser notre travail dans une vue d'ensemble, nous croyons pouvoir en tirer quelques conclusions personnelles qui permettront de diminuer considérablement le nombre des accidents cutanés post-arsénoïques dans les services de syphiligraphie.

En parcourant la littérature scientifique pour nous documenter sur les différents traitements recommandés pour ces accidents, nous avons été frappés par le peu d'importance que l'on donne aux mesures préventives qui pourraient les empêcher.

« Il coûte moins cher et il est plus facile de prévenir que de guérir » avons-nous écrit dans un autre ouvrage. Pénétré de cette idée, nous pensons que le médecin devra toujours tourner son regard du côté de la Prophylaxie.

Comment donc allons nous essayer d'empêcher l'apparition des accidents provoqués par les Arsénos ?

Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons déjà dit au sujet du médicament (III. — 1°) qui devra provenir de la source offrant le plus de garanties.

Nous ne reparlerons pas davantage de la Toxicité des échantillons (III. — 5°) qui devront être préalablement essayés prudemment, et retournés au fabricant dès le 2^m^e accident.

Les séries d'ampoules ne devront pas être divisées entre les services car, en cas de série toxique, plusieurs accidents évitables pourraient ainsi survenir : la même série sera employée tout entière dans le même service.

Enfin, ne voulant pas tomber dans des redites inutiles, nous renvoyons le lecteur aux différents chapîtres de ce travail, en ce qui concerne les divers sujets que nous avons considérés. Il y retrouvera facilement les indications qui pourront lui être utiles.

*
* * *

A la lumière de notre discussion sur le rôle du foie et sur le rôle du rein, comment allons-nous procéder lorsqu'un syphilitique viendra chercher auprès de nous une guérison qu'il ne voudrait pas acheter avec trop de discomfort et d'incapacité de travail ?

Le problème n'est pas seulement humanitaire, il est social.

On devra tout d'abord déterminer si le malade peut vraisemblablement supporter les Arsénos.

a) *Avant la première injection* : on essaiera la valeur fonctionnelle des *Reins* en se servant de tous les procédés d'exploration que le laboratoire peut nous offrir :

— l'analyse d'urine — spécimen de 24 heures — comprenant : le volume, la densité, l'albumine, etc... ;

— l'examen microscopique du sédiment : sang, pus, cylindres ;

- la perméabilité vis-à-vis du bleu de méthylène ;
- le coefficient uréo-secrétoire par la technique d'AMBARD. (1)

Tout ceci nous semble d'extrême importance et les résultats obtenus seront soigneusement interprétés.

On déterminera également la valeur fonctionnelle du *Foie* par les moyens appropriés :

- épreuve de la glycosurie alimentaire ;
- rapport azoturique ;
- indicanurie, indoxylurie, urobilinurie ;
- épreuve de l'élimination provoquée du bleu de méthylène.

L'examen somatique sera fait avec le plus grand soin et comprendra le rein, le foie, l'œil, l'oreille, etc...

On recherchera, enfin, dans le passé du malade, les faits qui pourraient éclairer notre jugement, comme, par exemple, les réactions à des traitements médicamenteux divers.

Ces renseignements obtenus, ces données établies, on arrivera à une opinion assez exacte sur la possibilité d'employer le traitement par les Arsénos.

Nous n'avons pas à considérer ici les cas où la médication arsénoïque sera rejetée.

Supposons donc que les épreuves que nous avons énumérées sont satisfaisantes et que nous allons employer, pour notre malade, le traitement par les nouveaux composés anti-syphilitiques de l'Arsenic.

Il est évident que les renseignements qui nous sont

(1) L. AMBARD et O. MORENO. — Mesure de l'activité rénale par l'étude comparée de l'Urée dans le sang et de l'Urée dans l'urine. — *Semaine Médicale*, 19 avril 1911, page 181

fournis par le malade et par le laboratoire lui-même ne sont que relatifs.

Ils s'appliquent, peut-être, à des organes absolument sains.

Mais ils pourraient tout aussi bien s'appliquer à des organes qui se seraient sensiblement *rapprochés* de l'insuffisance fonctionnelle, sans toutefois être malades et sans obligatoirement manifester, dans les résultats du laboratoire, cette diminution de la puissance fonctionnelle qu'ils tiennent habituellement en réserve.

Si, dans un cas semblable, une dose d'Arséno se trouve brutalement ajoutée aux toxines endogènes qui occupent l'activité presque entière du foie, la cellule hépatique *jusque là fonctionnant bien* sera peut-être accablée et l'accident se produira sous une forme quelconque.

Voici le cas intéressant, voici celui pour lequel la thérapeutique met à notre disposition des moyens efficaces que nous avons raisonnés et que depuis longtemps nous avons appliqué non seulement aux Syphilitiques que nous avons soignés par l'Arsénothérapie, mais encore à un grand nombre de nos patients atteints de maladies infectieuses.

Dans un cas comme dans l'autre nous en avons obtenu d'excellents résultats.

Le matin, nous donnerons à notre malade, une dose de Calomel de 0 gramme 20, associée à 4 grammes de Bicarbonate de soude et à quelques centigrammes d'Ipéca en poudre, divisée en 6 cachets, pris à jeun, de 10 en 10 minutes.

Nous ferons suivre à 6 heures d'intervalle par une limonade Rogé ou par tout autre purge saline, prise en 2 fois, à 15 minutes de distance.

Un lavement à la fin de la purge et le malade reste à

la diète hydrique jusqu'au moment de son injection qui est faite le lendemain.

Il est évident que toute la technique que nous avons exposée jusqu'ici est une discussion scientifique, et que, en dehors de quelques cas particuliers privilégiés, elle restera inappliquée en pratique.

Cependant, nous croyons utile et possible de faire entrer dans la routine des services de syphiligraphie les points suivants :

1° L'analyse d'urine devra comprendre un essai pour l'Indican.

Si la présence est affirmée, et pour les raisons exposées plus haut (IV. — Foie), nous pensons qu'il sera prudent de retarder l'injection intraveineuse et de soigner préalablement le malade. (Fermentations gastro-intestinales, etc...)

2° La purgation au Calomel suivie à 8 heures d'intervalle par une purgation saline.

Ceci ne compliquera nullement les services puisque le malade se purgera chez lui.

3° Diète hydrique pendant 24 heures avant l'injection de l'Arséno.

b) *Au cours du traitement par les Arsénos.*

Nous avons longuement discuté la théorie de l'accumulation par défaut d'élimination rénale et nous sommes arrivé à cette conclusion, que pour déterminer le rapprochement des doses et pour éviter les accidents post-arsénoïques, il faudrait, par un moyen quelconque, pouvoir dessiner la courbe d'élimination de l'Arsenic, sinon d'une façon très exacte, mais au moins d'une manière approximative.

Cette courbe n'est plus aujourd'hui une simple vue de

l'esprit et des travaux ont été faits qui permettent les plus grands espoirs.

Paul DURET (1), a, en effet, élaboré un procédé de recherche et de dosage de l'Arsenic dans les urines au moyen d'une échelle colorimétrique, qui n'est nullement compliqué et qui peut être facilement employé dans la pratique courante :

« Ce procédé est basé sur la fixation de l'arsenic urinaire par le sesquioxyde de fer gélatineux que l'on produit à l'état naissant au sein même de l'urine.

« Le précipité formé, contenant la totalité de l'arsenic, est dissous dans de l'acide sulfurique dilué, puis additionné de persulfate d'ammoniaque et porté à l'ébullition : les matières organiques sont détruites et l'arsenic est oxydé.

« La solution ainsi obtenue contient sous un faible volume la totalité de l'arsenic existant dans le liquide primitif ; on la traite par l'appareil de Marsh : l'hydrogène arsénié formé est recueilli dans une solution iodée : portée à l'ébullition, cette solution se débarrasse de l'excès d'iode et est précipitée par le réactif de Bougault : le sel arsenical incolore devient de l'arsenic métalloïde noir facile à doser par une échelle colorimétrique.

« On peut ainsi déceler nettement moins de 5 milligrammes d'arsenic par litre. »

(1) DURET Paul. — *Journal des Praticiens*, 1917.

— *Compte rendu de l'Académie des Sciences*,
16 juillet 1918.

— *Compte rendu de la Société de Biologie*,
20 juillet 1918.

— *Ann. des Malad. Vénér.*, 1918.

L'exposé de cette méthode est assez clair et nous ne pourrions y ajouter que des mots.

Nous dirons, cependant, que les renseignements obtenus sont de la plus haute importance et qu'ils nous permettront dans l'avenir d'agir sans tâtonnements et même avec assurance.

c) *Après l'accident.*

Le traitement des Eruptions précoces et éphémères ne présente rien de spécial.

On suivra, pour chaque espèce d'accident, les indications que nous avons données précédemment au sujet de la continuation ou de la reprise de la médication arsénoïque.

Il n'en est pas de même pour les Erythrodermies qui sont quelquefois une cause de réel embarras pour le médecin.

Dans ces cas, le traitement interne prend la première place et sera dirigé contre les modifications apportées dans les humeurs ou dans les organes par l'introduction de l'Arséno dans l'organisme.

RAVAUD conseille l'Hyposulfite de soude, à raison de 10 grammes par jour, soit en potion, soit en injections intra-veineuses.

Tous les organes d'élimination disponibles seront mis à contribution : Purgations répétées ; — Diurétiques ; — Saignées ; — Ventouses scarifiées, etc...

En même temps on modifiera le régime et l'on emploiera les eaux minérales suivant les indications.

La médication externe se bornera à l'adoucissement du prurit et à l'emploi de topiques doux : solution d'ichtyol, pâte à l'ichtyol, axonge, lanoline, etc...

On évitera avec le plus grand soin, l'emploi de topiques irritants.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Toutes les observations que nous publions ci-dessous sont inédites et toutes ont été recueillies dans des services de Syphiligraphie de Paris.

Comme on ne manquera pas de le remarquer, la plus grande partie des cas que nous rapportons proviennent du DISPENSAIRE ALFRED FOURNIER, de l'Hôpital Broca.

Faudra-t-il en déduire que, dans ce service, les accidents sont plus fréquents qu'ailleurs ?

Bien au contraire !

Nous ne laisserons pas passer cette occasion de remercier, encore une fois, le Docteur GRENET, chef de ce service, qui, loin de partager les préventions de quelques-uns de nos confrères, nous a permis de puiser avec la plus entière liberté dans tous ses livres d'observations.

Et, nous lui en sommes d'autant plus reconnaissant, que nous avons largement profité de cette générosité et qu'il a, ainsi, bravé la malfaisante opinion qui veut que le service qui ne communique pas ses observations n'ait pas d'accidents cutanés.

L'intérêt de la Science et, en dernière analyse, des malades, commande impérieusement que l'on fasse abstraction de ces préjugés qui nous semblent déplorables.

Nous remercions également : Monsieur le Professeur JEANSELME ; le Docteur Louis FOURNIER ; le Docteur HUDELO, qui nous a aimablement autorisé, par l'intermédiaire de son interne, le Docteur BOUTELIER, à publier l'observation n° 18 ; le Professeur agrégé GOUGEROT ; le Docteur VERNES ; qui tous ont contribué à la série d'observations que nous avons pu réunir.

OBSERVATION N° 1.

Abcès du bras au point d'injection.

OBSERVATION PERSONNELLE ET INÉDITE. — Incorporée dans le texte, page 21.

OBSERVATION N° 2.

Prurit généralisé. — (Ictère foncé.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 44, page 4.

M^{me} Rose F..., âgée de 36 ans, se présente à la consultation, le 19 septembre 1919.

A l'examen on relève une roséole généralisée à larges éléments sur tout le corps, remontant, dit-elle, à deux mois environ.

On trouve également des Syphilides vulvaires avec pléiades inguinales, droite et gauche, et des syphilides amygdaliennes.

Son cœur est normal.

Ses urines ne contiennent pas d'albumine.

Son Wasserman est très positif.

On décide de lui faire suivre un traitement par le Novarsénobenzène et le Cyanure de Mercure.

1919 :

20 Septembre,	Novarsénobenzène	0	gramme	15
25 Septembre,	—	0	—	20
29 Septembre,	—	0	—	30
30 Septembre,	9 ^{me} injection de Cyanure de mercure.			

La malade, obligée de partir en province, interrompt son traitement.

20 Octobre, De retour, la malade revient pour son traitement.

Son Wasserman est faiblement positif.

On reprend le traitement mixte.

—	Novarsénobenzène	0	gramme	20
25 Octobre,	—	0	—	30
30 Octobre,	—	0	—	30
5 Novembre,	—	0	—	30
11 Novembre,	—	0	—	30
17 Novembre,	—	0	—	30
24 Novembre,	—	0	—	30
28 Novembre,	20 ^{me} injection de Cyanure de Mercure, dernière de la série.			
29 Novembre,	Novarsénobenzène	0	gramme	45
5 Décembre,	—	0	—	45
12 Décembre,	—	0	—	45
14 Décembre,	La malade se plaint de <i>Prurit généralisé</i> . On suspend l'Arsénothérapie.			

Traitement : Grands lavements, Purgations.

26 Décembre, Le Prurit a disparu entièrement mais la malade présente un *Ictère foncé*, avec urines acajou et matières fécales décolorées.

Traitement : Régime lacté. Lavements.

2 Mars 1920. — La malade n'a présenté aucun accident syphilitique, l'Ictère a complètement disparu. L'état général est bon. On reprend le traitement par le Cyanure de mercure.

OBSERVATION N° 3.

Mélanodermie. — Kératodermie. — (Ictère.)

OBSERVATION INÉDITE. — Service de M. le Professeur JEANSELME.

Un homme d'une quarantaine d'année, Charles D..., atteint de Syphilis nerveuse, entre dans le service.

Il présente de légers troubles de la marche, mais a conservé ses réflexes rotuliens.

On décide un traitement de dix injections intraveineuses de Novarsénobenzène aux doses habituelles de 0 gramme 15 à 0 gramme 75, espacées de semaine en semaine.

Le traitement est suivi, semble-t-il, sans incident.

Au cours d'une seconde série cependant, vers la cinquième injection, le malade a de l'*Ictère*.

Cet Ictère disparaît et l'on constate alors une *Mélanodermie* marquée.

D'une manière générale, la peau a la couleur de celle d'un mulâtre.

Elle est très pigmentée au niveau du cou, de l'abdomen et des organes génitaux.

Les aréoles mammaires et les mamelons sont particulièrement foncés, en fait, aussi noirs que du charbon.

La peau est sèche, aride, rugueuse.

Il existe des surcharges épidermiques et de la *Kératose* au niveau des points de pression : coudes, dos du poignet, genoux, faces palmaire des mains et plantaire des pieds.

Aucun prurit n'est signalé.

Le cas de ce malade, décédé quelques jours après la prise de notre observation, est actuellement à l'étude dans les laboratoires de l'Hôpital Saint-Louis où l'on fait l'analyse chimique des viscères pour déterminer la distribution relative de l'arsenic dans les différents organes.

OBSERVATION N° 4.

Purpura. — (*Arthralgie du genou droit.*)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 48, page 82.

Marie D..., âgée de 32 ans, vient à la consultation au Dispensaire, le 18 août 1919.

Elle présente de nombreuses lésions syphilitiques : Roséole confluente, Syphilides hypertrophiques, Syphilides vulvaires et Syphilides des piliers du voile du palais.

Son cœur est normal.

Les urines ne présentent pas d'albumine.

On décide une injection de Novarsénobenzène tous les 6 jours et 20 piqûres de Cyanure de Mercure, une tous les autres jours.

1919 :

20 Août,	Novarsénobenzène	0	gramme	20
25 Août,	—	0	—	30
30 Août,	—	0	—	45
6 Septembre,	—	0	—	45
11 Septembre,	—	0	—	60
15 Septembre,	—	0	—	60
22 Septembre,	—	0	—	60
26 Septembre,	—	0	—	60
3 Octobre,	—	0	—	60
8 Octobre,	—	0	—	60
17 Octobre,	—	0	—	60

30 Octobre, Dernière des 20 piqûres de Cyanure de Mercure.

6 Novembre, La malade se présente avec un *Purpura* de la face antérieure de la jambe gauche remontant, dit-elle, à quelques jours. Ce purpura s'accompagne d'*arthralgie du genou droit*.

21 Novembre, Le *Purpura* a disparu. La malade est laissée au repos. Le Wasserman est faiblement positif.

21 Janvier, Aucun nouvel accident n'est survenu et la malade est mise à l'Enésol.

OBSERVATION N° 5.

Erythème localisé des bras et des avant-bras. — (Subictère.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 44, page 92.

M. Gabriel G..., âgé de 31 ans, se présente à la consultation le 14 octobre 1919.

Il aurait eu, dit-il, un chancre du gland en octobre 1918. Ce chancre, qui s'accompagnait d'adénite inguinale droite, aurait duré quinze jours.

On lui fit cinq injections intraveineuses de Novarsénobenzène et vingt injections de Cyanure de mercure en octobre-novembre 1918.

Depuis cette date il n'a suivi aucun traitement.

En janvier 1919, il eut une éruption cutanée accompagnée de plaques muqueuses et d'angine.

Actuellement il ne présente aucun accident.

Son cœur est normal.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Son Wasserman est très positif.

14 Octobre 1919, On décide un traitement par le Cyanure de Mercure, dont on lui fait vingt injections, la dernière à la date du 13 novembre 1919.

18 Décembre, Le malade présente des lésions papuleuses sur la verge depuis quelques semaines.

Son Wasserman est très positif.

19 Décembre, Novarsénobenzène 0 gramme 15

27 Décembre, Après l'injection de Novarsénobenzène, un *petit Erythème* des bras et des avant-bras est survenu. Cet Erythème a duré deux jours. On décide de suspendre le Novarsénobenzène et de continuer le Cyanure de mercure seul.

8 Janvier 1920, L'Erythème a disparu mais il présente un *Subictère*. Mis au repos et étant militaire, il part en permission.

10 Février, Le malade est remis au traitement mixte du Novarsénobenzène et du Cyanure de mercure.

—	Novarsénobenzène		0	gramme	10
16 Février,	—		0	—	15
21 Février,	—		0	—	20
3 Mars,	—		0	—	30

5 Mars,	Dernière piqure de la série de vingt injections de Cyanure de mercure.			
7 Avril,	Aucun accident n'est survenu jusqu'ici. On continue le			
—	Novarsénobenzène	0	gramme	20
19 Avril,	—	0	—	30
23 Avril,	—	0	—	30
28 Avril,	—	0	—	45
12 Mai,	—	0	—	45
28 Mai,	—	0	—	45

Le traitement par le Novarsénobenzène est bien supporté.

OBSERVATION N° 6.

Erythème. — Prurit. — (Nausées.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 44, page 137.

M^{me} Jeanne H..., âgée de 40 ans, se présente à la consultation pour une gomme localisée sur le dos du nez.

Elle nie d'une façon formelle toute spécificité et n'accuse, comme maladie antérieure, qu'une Sinusite remontant à 1914.

Le rythme cardiaque est accéléré et dans la région aortique on trouve le point d'intensité maximum d'un souffle systolique.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Les réflexes sont normaux.

Le Wasserman est positif.

On lui donne de l'Iodure de Potassium et on lui fait un traitement mixte au Novarsénobenzène une fois par semaine et au Cyanure de Mercure tous les autres jours.

1919.				
25 Octobre,	Novarsénobenzène	0	gramme	10
3 Novembre,	—	0	—	15
8 Novembre,	—	0	—	20

Après cette dernière injection intraveineuses, la malade s'est plaint de « palpitations cardiaques » pendant 48 heures.

14 Novembre, Novarsénobenzène 0 gramme 10

Après cette dernière dose, Jeanne H... se plaint de *nausées* et de *prurit* généralisé, suivi d'un *Eryphème* léger. Elle a de la fièvre.

25 Novembre, L'Erythème a disparu, mais le Prurit résiste à tous les traitements et persiste toujours.

A partir de cette date on la soignera au Cyanure de Mercure sans Arsénos.

OBSERVATION N° 7.

Erythème léger rapidement généralisé. — (Ictère.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 45, page 18.

M^{me} Germaine R... se présente à la consultation en donnant l'histoire d'un chancre induré vulvaire probable en juin 1918.

Elle fut traitée à Limoges, où elle se trouvait à ce moment, par sept injections intraveineuses de Novarsénobenzène, en juin-juillet 1918, et par neuf injections intraveineuses du même médicament, en août-septembre 1919.

Actuellement elle ne présente aucun accident.

Les réflexes sont normaux.

Le cœur est normal.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Elle est mise au traitement mixte : Novarsénobenzène toutes les semaines et Cyanure de Mercure tous les autres jours.

1919.

20 Novembre,	Novarsénobenzène		0	gramme	15
3 Décembre,	—		0	—	20
10 Décembre,	—		0	—	30
17 Décembre,	—		0	—	45
24 Décembre,	—		0	—	45
30 Décembre,	—		0	—	60
12 Janvier,	—		0	—	60

14 Janvier, Hier est apparu un *Erythème léger* qui s'est *rapidement généralisé*.

Traitement : Régime lacté, Purgation, Lavements.

17 Février, La malade se plaint de nausées. Les urines sont foncées. Un *Ictère* fait son apparition. On décide de reprendre un traitement au Cyanure de Mercure dont on lui fait vingt-cinq injections ; la dernière à la date du 3 mai.

4 Juin, Le Wasserman est légèrement positif.

En ce moment elle subit un traitement de vingt injections de Cyanure de Mercure.

OBSERVATION N° 8.

Erythème prurigineux. — Eruption Maculeuse.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 45, page 44.

M. Fernand T... se présente à la consultation, le 5 novembre 1919. Il est porteur de trois chancres mixtes du sillon balano prépuce.

Les ganglions du pli inguinal droit sont durs et hypertrophiés.

Il se plaint de maux de tête.

Son cœur est normal.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

Il est mis au traitement mixte : Novarsénobenzène toutes les semaines et tous les autres jours une piqûre de Cyanure de Mercure N° 20.

1919.

6 Novembre,	Novarsénobenzène	0	gramme	15
12 Novembre,	—	0	—	20
21 Novembre,	—	0	—	30
28 Novembre,	—	0	—	45

3 Décembre, Le malade revient à la consultation avec un *Erythème très prurigineux* localisé aux jambes et aux avant-bras qui s'est déclaré le lendemain de la dernière injection de Novarsénobenzène.

Traitement : Régime lacto-végétarien, purgation au Sulfate de Soude.

26 Décembre, L'Erythème s'est sensiblement amélioré mais n'est pas encore disparu complètement.

Le malade entre à l'Hôpital Broca.

1920.

6 Janvier, Une Eruption maculeuse fait son apparition sur le front et sur la lèvre droite.

15 Janvier, On décide la reprise du Novarsénobenzène et on commence une nouvelle série, ce même jour :

22 Janvier, Novarsénobenzène	o	gramme	15
28 Janvier, —	o	—	20
6 Février, —	o	—	30
14 Février, —	o	—	45
18 Février, —	o	—	45
26 Février, —	o	—	60
3 Mars, —	o	—	60

Le malade n'a plus eu, par la suite, d'accidents cutanés provoqués par les Arsénos.

OBSERVATION N° 9.

Erythème généralisé. — Prurit. — Œdème localisé. — Chute des cheveux.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 26, page 18.

M^{lle} Lucie B... se présente à la consultation du Dispensaire, le 28 mars 1917.

Elle est porteuse de Syphilides érosives et papulo-érosives localisées à la vulve.

On peut trouver les reliquats d'une Roséole récente.

Elle présente dans la bouche et sur les amygdales de nombreuses plaques muqueuses.

Le Wasserman est très fortement positif.

On décide un traitement par le Novarsénobenzène dont elle reçoit :

1917.

30 Mars, Novarsénobenzène	o	gramme	20
4 Avril, —	o	—	30

10 Avril,	Novarsénobenzène		o	gramme	45
16 Avril,	—		o	—	60
21 Avril,	—		o	—	75
27 Avril,	—		o	—	75
4 Mai,	—		o	—	60

8 Mai, La malade se présente à l'Hôpital où elle est admise avec un *Erythème arsenical généralisé* qui a fait son apparition le jour même de l'injection de Novarsénobenzène du 4 mai. Cet Erythème est accompagné de *Prurit* intense. La température est normale.

17 Mai, L'Erythème s'est intensifié. Il s'accompagne en même temps d'*Oedème* de la face et de fièvre intense. La malade n'a eu ni vomissement ni diarrhée.

Traitement : Cure de Guelpa.

20 Mai, L'Erythème diminue d'intensité mais la température reste élevée à 40°. La *desquamation* commence. Quelques râles congestifs font leur apparition à la base du poumon gauche.

28 Mai, La desquamation est généralisée et se fait par larges lambeaux. *Les cheveux tombent* depuis quatre jours. Néanmoins l'état général reste bon.

2 Juin, La malade présente une Adénite cervicale secondaire, probablement, à une Phtyriase du cuir chevelu.

Traitement : Pommade au Collargol, compresses chaudes.

14 Juin, L'abcès s'est ouvert. L'Erythème à presque totalement disparu.

Traitement : Pommade au goudron sur la tête.

20 Juillet, La malade sort guérie de l'Hôpital.

24 Juillet, Le Wasserman est négatif.

Depuis la malade a continué à se faire soigner au Dispensaire, mais toujours par l'Huile grise dont elle a reçu trois séries.

OBSERVATION N° 10.

Erythème généralisé prurigineux. — Œdème généralisé.
— *Angine pultacée. — Chute des cheveux.*

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 29, page 49.

Agnès B..., âgée de 20 ans, vient à la consultation.

A l'examen, elle présente une Roséole Maculeuse, une Angine Syphilitique et des Plaques Muqueuses amygdaliennes.

Les ganglions cervicaux et inguinaux sont assez gros et indurés.

Le Wasserman est faiblement positif.

Le cœur est normal.

L'urine ne contient pas d'albumine.

On décide un traitement mixte au Novarsénobenzène une fois par semaine et au Cyanure de mercure tous les autres jours.

1917.

22 Février,	Novarsénobenzène	0	gramme	20
27 Février,	—	0	—	30
5 Mars,	—	0	—	45
14 Mars,	—	0	—	60
26 Mars,	—	0	—	60
7 Avril,	—	0	—	60

12 Avril, 20^{me} injection de Cyanure de Mercure
à 0 gramme 02.

14 Avril,	Novarsénobenzène	0	—	60
-----------	------------------------	---	---	----

18 Avril, La malade revient en donnant l'histoire d'un *Erythème généralisé et prurigineux* qui serait apparu immédiatement après l'injection de Novarsénobenzène du 14 avril, qui aurait duré 2 jours, puis qui aurait de nouveau fait son apparition hier. Elle a pris un bain d'Amidon et s'est frottée au savon noir. Elle accuse de la céphalée et des douleurs lombaires.

25 Avril, L'Erythème devient de plus en plus intense et il s'accompagne d'*Oedème généralisé*. La température commence à monter. Les urines sont foncées mais restent cependant sans albumine.

30 Avril, La malade souffre moins et l'amélioration est marquée.

4 Mai, Une *Angine Pultacée* s'est déclarée et la température atteint 41°.

8 Mai, L'angine disparaît mais à sa suite, l'Erythème qui avait presque complètement disparu, réapparaît plus intense qu'à la première poussée.

Traitement : Cure de Guelpa, Théobromine, Tisane de chiendent lactosée.

12 Mai, La chute des cheveux, depuis quelques jours, devient presque complète.

8 Juin, La malade, très améliorée, mais non guérie, sort de l'Hôpital.

22 Juin, Le Wasserman est faiblement positif.

On commence une série de vingt injections de Cyanure de mercure, dont la dernière est faite le 8 août.

20 Octobre, Le Wasserman est positif.

On commence une deuxième série de vingt injections de Cyanure de mercure.

20 Novembre, On commence une troisième série de vingt injections de Cyanure de mercure.

20 Décembre, Le Wasserman est négatif.

On commence une quatrième série de quinze injections de Cyanure de mercure.

5 Février, Le Wasserman reste négatif.

Ensuite la malade s'est fait soigner en ville.

OBSERVATION N° 11.

Erythème scarlatiniforme généralisé. — (Réaction thermique. — Congestion de la face et des conjonctives.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du service de M. le Professeur JEANSELME.

Lucienne G..., âgée de 27 ans, entre dans le service le 14 mai 1920.

Elle présente une Roséole très marquée et le traitement au Novarsénobenzène est décidé.

1920.

16 Mai, Novarsénobenzène 0 gramme 15

Cette dose n'est suivie d'aucune réaction. Après l'injection, la température reste normale.

19 Mai, Novarsénobenzène 0 gramme 30

à 10 heures 10, après une injection préventive sous-cutanée d'Adrénaline au 1 : 1.000 de 1 centimètre cube 1/2.

Il s'ensuit une réaction légère.

L'injection préventive d'Adrénaline a été sans aucun effet apparent. Six heures après l'administration de l'Arséno, apparaît en effet, très rapidement, un *Erythème Scarlatiniforme généralisé avec congestion intense de la face et des conjonctives*. La réaction est très vive et la température atteint 39° 4.

28 *Mai*, La température est redevenue normale et l'Eruption a totalement disparu.

29 *Mai*, Laboratoire :

Epreuve de la perméabilité Rénale au Bleu de Méthylène :

L'élimination a duré 60 heures.

Irrégulière surtout au début. Intermittente. Le maximum d'élimination s'est produit de la 37^e à la 43^e heure.

Epreuve de la Glycosurie Alimentaire :

Très positive dans tous les tubes pendant 15 heures consécutives (1 essai toutes les heures).

2 *Juin*, Novarsénobenzène 0 gramme 30
dix minutes après une injection préventive sous-cutanée d'Adrénaline au 1 : 1.000 de 1 centimètre cube 1/2.

La réaction est insignifiante et la température, après l'injection, ne dépasse pas 37° 8.

OBSERVATION N° 12.

Erythème scarlatiniforme. — Erythème urticarien.
(*Femme en gestation.*)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 32, page 188.

M^{me} Jeanne P..., dont le mari est syphilitique, se présente à la consultation.

Elle a eu des « plaques muqueuses » (?) à la vulve et « la roséole » en 1908. A ce moment, elle a souffert de céphalée et a perdu ses cheveux.

Soignée en ville, au début, elle reçut des injections intramusculaires d'huile grise et ces accidents disparurent en trois mois.

Pendant deux années consécutives, elle suivit un traitement régulier et continu, toujours à l'huile grise. Depuis cette époque, jusqu'en 1914, elle ne suivit aucun traitement et ne présenta aucun accident.

En avril 1914, des ulcérations apparurent sur la jambe gauche et elle recommença une série de douze injections intramusculaires d'huile

grise. Ces ulcérations se cicatrisèrent et de nouveau elle suspendit tout traitement.

En août 1914 apparurent, en nappe, sur la région dorso-lombaire et sur le thorax des syphilides tuberculo-croûteuses. Soignée en ville, on lui fit une série de onze injections de Calomel.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux. Elle ne présente pas d'inégalité pupillaire et les réactions à la lumière et à l'accommodation sont normales. Pas de signe de Ronberg.

Le cœur est normal.

Les urines sont sans albumine.

Elle est *enceinte de quatre mois*.

Le Wasseman est positif.

On décide un traitement mixte qui débute le :

1917.

26 Novembre, Novarsénobenzène 0 gramme 10
27 Novembre, Cyanure de Mercure, 0 gramme 01 : une injection semblable sera faite tous les jours en dehors des jours où la malade recevra du Novarsénobenzène. N° 20.

1^{er} Décembre, Novarsénobenzène 0 gramme 15

3 Décembre, La malade se plaint de céphalée continue.

7 Décembre, Novarsénobenzène 0 gramme 20

13 Décembre, — 0 — 30

19 Décembre, — 0 — 30

27 Décembre, — 0 — 30

29 Décembre, 20^{me} et dernière injection de Cyanure de Mercure à 0,01 gramme 01.

1918.

4 Janvier, Novarsénobenzène 0 gramme 30

9 Janvier, — 0 — 30

En tout, la malade a reçu 1 gramme 95 de Novarsénobenzène en huit injections du 26 novembre 1917 au 9 janvier 1918. Elle présente un *Erythème généralisé* sur le thorax qui aurait débuté le lendemain de l'injection de Novarsénobenzène du 4 janvier. Elle a reçu sa dose du 9 janvier et a demandé à consulter après son injection seulement.

Traitement : Cold cream ; Régime lacto-végétarien ; Grands lavements.

17 Janvier, La malade entre Salle Natalis, à l'Hôpital Broca, pour *Erythème scarlatiiforme arsenical généralisé*. On lui fait des pan-

sements à la Solution d'Ichtyol, puis au Cold cream ; Régime lacté ; Tisanes ; Grands lavements.

31 Janvier, Elle sort sur sa demande, très améliorée, mais non guérie.

15 Février, On revoit la malade, l'Erythème a disparu.

9 Mars, Elle se présente à la consultation. Depuis le 3 mars, nouvelle apparition d'un *Erythème urticarien* sur les seins et sur les flancs qui s'aggrandit graduellement et qui devient très prurigineux.

Traitement : Repos au lit ; Régime lacté ; Badigeonnages à la Solution d'Ichtyol.

12 Mai, La malade a accouché d'un enfant à terme et bien portant, dont on ne connaît pas le poids.

Actuellement elle ne présente plus d'Erythème depuis l'accouchement.

Le Wasserman est positif.

La malade n'est plus revenue par la suite.

OBSERVATION N° 13.

Erythème rubéoliforme généralisé. — Angine érythémateuse.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas de M. le Professeur agrégé GOUGEROT.

Un jeune homme de 25 ans, étudiant en médecine, se présente à la consultation.

A l'examen, on trouve trois chancres mixtes et l'on décide le traitement par le Novarsénobenzène.

1 Mai, Novarsénobenzène 0 gramme 30

8 Mai, L'état général est devenu mauvais. La température oscille entre 39° et 40° centigrades. A l'examen du malade, on trouve une *Erythème rubéoliforme généralisée* et l'examen buccal révèle une *angine érythémateuse caractérisée*.

9 Mai, L'éruption rubéoliforme a complètement disparu. L'état général et l'angine semblent s'améliorer sensiblement.

11 Mai, Après une amélioration rapide de son état, le malade est guéri.

OBSERVATION N° 14.

Intolérance particulière à la médication arsénoïque.

Prurit. — Eruption papuleuse. — Plaques érythémato-desquamatives qui par la suite deviennent confluentes. —

5 Avril: Galyl, 0 grm. 10. — Prurit. — Erythème rubéoliforme.

11 Juin: Galyl, 0 grm. 10. — Prurit. — Erythème rubéoliforme.

21 Novembre: Novarsénobenzène, 0 grm. 025. — Prurit. — Erythème rubéoliforme.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas de l'Institut Prophylactique.

Le 27 novembre 1918, Geneviève A..., âgée de 29 ans, se présente à la consultation, en donnant l'histoire d'un chancre initial à la lèvre inférieure diagnostiqué dans les services de l'Hôpital Saint-Louis, en 1908.

A cette époque, elle suivit un traitement de trois mois environ : pilules (?) — et depuis ne s'est jamais soignée.

A la suite de ce traitement, elle n'a présenté aucun accident de 1908 jusqu'au mois de juillet 1918, époque à laquelle apparurent des « taches » sur les jambes et sur les bras qui auraient disparu immédiatement après l'administration d'Iodure de Potassium.

Le Mercure et l'Iodure ont donc été, non seulement très agissants, mais très bien supportés.

Depuis un an elle souffre de céphalée, de douleurs dans les articulations du coude et du genou et ces symptômes présentent une recrudescence nocturne.

Pendant les mois d'octobre et de novembre 1918, probablement à raison d'une par semaine, on lui a fait huit piqûres intraveineuses de Novarsénobenzène en ville.

Le 27 novembre, on lui fait une Ponction Lombar, à l'Institut, qui donne les résultats suivants :

Leucocytose : 4,6 par champ.

Lymphocytes 95,6 %

Grands Mononucléaires 4,3 %

Albumine : 0,40.

Le Wassermann est négatif.

Elle continue son traitement avec son médecin personnel et reçoit six piqûres intraveineuses de Novarsénobenzène de 0 gramme 60 chacune. Le dernière le 15 janvier 1919. En même temps elle prend de l'Iodure de Potassium.

Il y a trois semaines environ, donc vers le 25 décembre, apparaissent sur les avant-bras de « *petits boutons* » rouges très prurigineux. En même temps les lèvres et la langue crevassées deviennent très douloureuses.

Actuellement elle présente de grandes *Plaques Erythémato-desquamatives* et c'est dans cet état qu'elle est admise à l'Institut pour y être définitivement soignée, le 16 janvier 1919.

On supprime le Novarsénobenzène et l'on décide douze piqûres de Cyanure de Mercure.

1919.

16 Janvier,	Cyanure de Mercure		0	gramme	005
19 Janvier,	—		0	—	01
21 Janvier,	—		0	—	015
23 Janvier,	Les <i>Lésions Erythémato-desquamatives</i> augmentent de sévérité et deviennent <i>partiellement confluentes</i> . On suspend tout traitement et la malade est mise au repos.				
12 Février,	Les lésions se sont considérablement améliorées et les injections de Cyanure de Mercure sont recommencées.				
14 Février,	Cyanure de Mercure		0	gramme	005
18 Février,	—		0	—	005
21 Février,	—		0	—	005
24 Février,	—		0	—	01
28 Février,	—		0	—	01
2 Mars,	—		0	—	01
5 Mars,	—		0	—	015
8 Mars,	—		0	—	015

puis le traitement semblant normalement supporté, les lésions érythémato-desquamatives ayant disparu et la malade se sentant très bien, on augmente les doses et l'on rapproche les injections de Cyanure de Mercure et elle reçoit, du 10 au 30 mars, dix injections de 0 gramme 02.

4 Avril, On décide de reprendre la médication par les Arsénos et on choisit le Galyl dont on lui fait une injection intraveineuse de 0 gramme 10.

5 Avril, Vingt heures après l'injection de Galyl de 0 gramme 10, du Prurit apparaît et en même temps un *Erythème rubéoliforme* sur

les bras et sur les lèvres tout autour de la bouche. On suspend tout traitement.

- 19 *Avril*, L'Erythème a évolué vers la guérison en douze jours et on décide la reprise d'une série de Cyanure de Mercure.

—	Cyanure de Mercure		0	gramme	005
23 <i>Avril</i> ,	—		0	—	01
26 <i>Avril</i> ,	—		0	—	015

- 28 *Avril au 7 Juin*, la malade reçoit seize doses de Cyanure de Mercure de 0 gramme 02. Elle les supporte sans accident.

- 10 *Juin*, On décide de reprendre la médication par les Arsénos et on lui fait une injection intraveineuse de Galyl de 0 gramme 10. En marge de la feuille d'observation était inscrite d'avance la mention « Galyl très surveillé à cause d'Erythème arsenical antérieur ».

- 11 *Juin*, Vingt-deux heures après l'injection de Galyl de 0 gram. 10, du 10 juin, apparaissent des symptômes absolument semblables à ceux du 5 avril : *Prurit*, *Erythème rubéoliforme* sur les bras et sur les lèvres autour de la bouche.

- 4 *Juillet*, L'Erythème et les démangeaisons ont disparu en suivant une régression absolument identique à celle de l'Accident du 5 avril. On décide la reprise du traitement avec de l'Huile grise.

- 4 *Juillet au 15 Août*, On lui fait à intervalle régulier huit piqûres intramusculaires d'Huile grise de 0 gramme 08 chacune qui sont très bien supportées.

- 16 *Août au 10 Septembre*, La malade s'étant absentée de Paris, reste sans traitement.

- 10 *Septembre*, On recommence le traitement au

—	Cyanure de Mercure		0	gramme	005
13 <i>Septembre</i> ,	—		0	—	01
18 <i>Septembre</i> ,	—		0	—	015
20 <i>Septembre</i> ,	—		0	—	015

- 21 *Septembre*, La malade se plaint de la bouche. Les gencives sont très sensibles, les amygdales sont très rouges et elle souffre à la déglutition. On décide de suspendre le Cyanure de Mercure et de reprendre le traitement à l'Huile grise.

1 <i>Octobre</i> ,	Huile grise		0	gramme	08
8 <i>Octobre</i> ,	—		0	—	08
15 <i>Octobre</i> ,	—		0	—	08
22 <i>Octobre</i> ,	—		0	—	08
29 <i>Octobre</i> ,	—		0	—	08
4 <i>Novembre</i> ,	—		0	—	08

19 Novembre, La malade s'était absentée de Paris et revient pour son traitement. On lui fait une ponction lombaire, dont le résultat est le suivant :

Leucocytose : 23 par champ.

Albumine : 0,37.

Le Wasserman est négatif.

On décide de renouveler l'essai de la médication par les Arsénos.

20 Novembre, Devant les deux accidents Erythémateux précédents, du 5 avril et du 11 juin, on essaye la tolérance de la malade et on lui fait une injection de

— Novarsénobenzène 0 gramme 025
(deux centigrammes et demi).

21 Novembre, Vingt-deux heures après l'injection, du *Prurit* apparaît et il se produit, un *Erythème rubéoliforme* des avant-bras et des lèvres, autour de la bouche, qui disparaît en quelques jours comme les deux précédents.

26 Novembre, Devant une intolérance aussi absolue aux Arsénos, on reprend les injections intramusculaires d'huile grise.

Du 26 Novembre au 14 Janvier 1920, La malade reçoit à intervalles réguliers huit injections d'Huile grise de 0 gramme 08 qu'elle supporte sans accident.

4 Février, Après s'être absentée de Paris, la malade revient se faire soigner et l'on décide une série d'injections de Cyanure de Mercure.

— Cyanure de Mercure 0 gramme 005

7 Février, — 0 — 015

10 Février, — 0 — 015

14 Février, — 0 — 02

17 Février, — 0 — 02

19 Février, — 0 — 02

21 Février, La malade revient à la consultation en se plaignant de ses gencives qui sont douloureuses. Elle se plaint également de salivation. On décide de suspendre le traitement pendant quelques jours.

Du 28 Février au 8 Avril, La gengivite étant guérie, on recommence une série de quatorze injections de Cyanure de Mercure, chacune 0 gramme 02, à intervalle réguliers. La malade a bien supporté ces injections et on lui donne douze jours de repos.

Du 12 Avril au 8 Juin, Série de dix injections intramusculaire d'Huile grise à 0 gramme 08 à intervalles réguliers.

La malade continue à se faire soigner à l'Institut Prophylactique.

OBSERVATION N° 15.

Erythème urticarien.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Page 43, page 21.

M^{lle} Elisabeth P..., âgée de 35 ans, se présente à la consultation le 30 juillet 1919.

Elle dit avoir eu la Roséole en avril 1919 et s'être fait soigner à Necker où on lui fit dix injections de Benzoate de Mercure.

Son cœur est assez rapide.

Ses urines ne présentent pas d'albumine.

Le Wasserman est positif.

Le traitement au Novarsénobenzène est décidé.

On n'emploiera pas de mercure à cause d'une Stomatite mercurielle sévère qu'elle fit pendant son traitement au mercure et aussi à cause du mauvais état actuel de sa dentition.

Elle présente actuellement des lésions ulcéreuses des amygdâles et des piliers.

On lui injecte :

1919.

31 Juin,	Novarsénobenzène	0	gramme	15
7 Juillet,	—	0	—	20
14 Juillet,	—	0	—	30
21 Juillet,	—	0	—	30
28 Juillet,	—	0	—	45

A cette époque elle tombe malade atteinte de la « Grippe » et d'« Entérite ».

On recommence le traitement et elle reçoit de nouveau :

25 Septembre,	Novarsénobenzène	0	gramme	30
2 Octobre,	—	0	—	30
8 Octobre,	—	0	—	30
17 Octobre,	—	0	—	30
24 Octobre,	—	0	—	30
27 Octobre,	La malade présente un <i>Erythème Urticarien</i> sans prurit survenu ce matin.			

Traitement : Régime lacto-végétarien. Purgation au Sulfate de Soude.

- 12 *Décembre*, L'Erythème a disparu et aucun accident nouveau n'est survenu. On met la malade au Benzoate de mercure dont on lui fait vingt piqûres, la dernière le 8 janvier 1920.
- 15 *Mars*, Le Wasserman est positif. On commence aujourd'hui une série de trente injections de Cyanure de Mercure, dont la dernière est faite le 11 juin 1920.

OBSERVATION N° 16.

Erythème urticarien généralisé avec tuméfactions douloureuses pariétales bilatérales. (Réaction thermique sévère et prolongée.) — Erythème purpurique aux membres inférieurs. — Œdème localisé puis généralisé. — Erythrodermie. — Œdème du Pharynx. — (Vomissements.) — Desquamation. — Folliculite. — Furunculose. — (Herpès zosteriforme bilatéral au cours d'un traitement mercuriel.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Dispensaire Alfred FOURNIER. Livre 18, page 24.

M^{lle} Marie B... entre à l'Hôpital Broca, le 26 septembre 1915.

Le chancre initial est passé inaperçu.

En janvier dernier, elle a des « boutons » sur les grandes lèvres. Actuellement elle présente une ébauche de douleurs fulgurantes dans les membres.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux.

A l'examen, on observe une inégalité marquée des pupilles qui ne réagissent pas à la lumière.

Le voile du palais présente une perforation gommeuse.

Le cœur est normal.

L'urine est sans albumine.

Le Wasserman est positif.

On décide un traitement mixte au Novarsénobenzène toutes les semaines et au Benzoate de mercure tous les autres jours.

1915.

27 Septembre,	Novarsénobenzène	0	gramme	20
5 Octobre,	—	0	—	30
12 Octobre,	—	0	—	45
19 Octobre,	—	0	—	60
25 Octobre,	20 ^{me} piqûre de Benzoate de mercure à			
	0 gramme 02.			

5 Novembre, La malade se plaint de « palpitations » avant l'apparition des règles qui disparaissent après la menstruation. Souffle systolique intermittent dans la région aortique (probablement d'origine extra-cardiaque). Bruit diastolique clangoreux.

6 Novembre, Novarsénobenzène 0 gramme 60

La malade a donc reçu en tout 2 grammes 15 de Novarsénobenzène.

12 Novembre, *Tuméfactions douloureuses pariétales bilatérales* avec prédominance droite datant de quatre jours survenues en même temps qu'un *Erythème urticarien généralisé*. Ces accidents sont survenus immédiatement après la cinquième injection de Novarsénobenzène. La température commence à monter, le 14 novembre, pour atteindre 40° le 17. L'*Erythème* devient *purpurique*, surtout aux membres inférieurs. Il s'accompagne d'*Oedème localisé* à la face, aux membres supérieurs et à la partie supérieure du tronc.

9 Novembre, Dans la nuit du 18 au 19, la malade a fait une poussée d'*Oedème généralisé* avec *Oedème du pharynx* accompagné de dyspnée, de tirage et de difficulté de la déglutition. On lui fait des enveloppements chauds du cou et du thorax que l'on renouvelle toute la nuit et qui, au bout d'un certain temps, amènent une diminution de l'*oedème* et un soulagement. Il n'y a pas eu d'anurie pendant la période précédant cet *oedème*, mais la malade a présenté des vomissements pénibles et prolongés qui ont empêché de poursuivre une cure de Guelpa qui avait été commencée. Dès que la malade a pu reprendre des boissons, en quantité suffisantes, elle a uriné abondamment ; l'*oedème* a disparu progressivement et en même temps, la température est retombée à la normale.

27 Novembre, Depuis quelques jours, *desquamation* scarlatiniforme généralisée. Quelques points de *Pyodermite* apparaissent au niveau du cou et de la partie supérieure du tronc.

1^{er} Décembre, La malade n'a presque pas uriné pendant les vingt-quatre heures précédentes.

4 Décembre, L'état de la malade est stationnaire. Sous l'influence de la Théobromine et de la tisane Glycosée, elle recommence à uriner abondamment. Elle présente une *Furonculose* du cou, du

dos et de la paroi thoracique antérieure, ainsi qu'une *Folliculite* de toute la partie droite du cou, et une *Pyodermite* de tout le menton.

Pommade au Collargol, cachet de soufre et Tartre.

- 8 *Décembre*, Furonculose en voie de guérison. Depuis six jours l'Erythrodermie a beaucoup diminué. La température augmente graduellement.
- 11 *Décembre*, La température est redevenue normale et la malade a uriné 1.750 grammes.
- 19 *Décembre*, Nouvelle poussée de *Furonculose* sur le membre inférieur gauche. L'amélioration générale continue. L'œdème du bras gauche a notablement diminué. Seul persiste l'œdème de la main gauche qui reste sans amélioration.
- 28 *Décembre*, La malade présente sur le cou, aux aisselles et au pubis des *abcès multiples* de la grosseur d'une noix, sans réaction inflammatoire. On incise et on draine ces abcès qui se vident facilement en donnant issue à un pus verdâtre et peu épais.

1916.

- 10 *Janvier*, La malade, très améliorée, se lève depuis plusieurs jours, mais présente à la partie supérieure et à la face interne de la cuisse une masse indurée, chaude, douloureuse à la pression qui est probablement un abcès en formation.
- 18 *Janvier*, Injection d'Or colloïdal : 1/4 de centimètre cube. Frisson de 30 minutes. Injection bien supportée. Température 38,6..
- 20 *Janvier*, 2^{me} injection d'Or colloïdal de 1/4 de centimètre cube. Frisson. Pas de température.
- 23 *Mars*, 1^{re} injection d'une série de Cyanure de mercure. Série terminée le 15 avril 1916, bien supportée. La malade sort.
- 9 *Mai*, Le Wasserman est positif.
- 11 *Mai*, La malade est mise à l'Huile grise. 1^{re} injection d'une série de six piqûres dont la dernière, faite le 16 juin.
- 28 *Août*, Aucun accident.

Le Wasserman est positif.

Reprise d'Huile grise, série de six piqûres, dont la dernière à la date du 2 octobre 1916.

1917.

- 14 *Août*, Perforation gommeuse du voile du palais datant de six mois. Dix mois sans traitement. Pas d'Albumine.
- 20 *Août*, Un *Herpès Zostériforme* apparaît, siégeant sur les fausses côtes, *bilatéral*.

1^{re} injection d'une série de six piqûres d'Huile grise, dont la dernière, faite le 17 septembre.

1918.

18 Février, Pas d'accident depuis le dernier traitement.

19 Février, Le Wasserman est positif.

1^{re} injection d'une série d'Huile grise, dont la dernière est faite le 26 mars 1918.

La malade n'est pas revenue au Dispensaire depuis cette date.

OBSERVATION N° 17.

*Erythème papulo-vésiculeux. — Infiltration dermique.
— Prurit.*

OBSERVATION INÉDITE. — Service de M. le Professeur JEANSELME.

Une tabétique, la nommée Anne B..., jeune femme de 30 ans environ, entre dans le service à l'Hôpital Saint-Louis.

On lui fait neuf injections intraveineuses de Novarsénobenzène, faites chaque jour et à petites doses, suivant la méthode de Sicard.

On lui administre également quelques injections de Benzoate et de Cyanure de Mercure.

Quelques jours seulement après la dernière injection de Novarsénobenzène, on note l'apparition d'un *Erythème très généralisé, très prugineux et constitué par « des myriades » de papules miliaires surmontées de vésicules microscopiques.*

En même temps, on remarque que tout le tégument est épaissi, tuméfié, notamment au niveau des paupières et du pourtour de la bouche.

La flexion des coudes et des genoux est imparfaite en raison même de l'épaisseur du derme.

Le prurit est intense, extrêmement violent.

Pas d'énanthème appréciable.

Il faut remarquer que, un mois environ avant la première injection de Novarsénobenzène, la malade a présenté des phénomènes d'intoxication gastro-intestinale très graves à la suite d'ingestion d'huîtres avariées.

En outre, quinze jours avant le début du traitement arsenical, la malade avait eu une poussée de furonculose.

OBSERVATION N° 18.

Rougeurs prurigineuses qui se généralisent rapidement.
— *Erythrodermie généralisée.* — *Œdème localisé.* — *Erythème purpurique.* — *Erosions suintantes.* — *Blépharo-conjonctivite bilatérale.*

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Service du Docteur HUDELO.

M^{me} P... est atteinte de Syphilis grave précoce et présente des Syphilides psoriasiformes généralisées sans aucun accident au niveau des muqueuses.

Le Wasserman est positif dans le sang et négatif dans le liquide céphalo rachidien.

Examen du liquide obtenu par ponction lombaire :

Albumine : 30.

Lymphocytes : 1.

Elle reçoit, du 14 avril au 12 mai, vingt-deux injections de Cyanure de Mercure à 0 gramme 01, et six injections de Novarsénobenzène, aux dates et aux doses suivantes :

1920.

22 Avril,	Arsénobenzène	0	gramme	15
28 Avril,	—	0	—	30
5 Mai,	—	0	—	45
12 Mai,	—	0	—	60
19 Mai,	—	0	—	60
26 Mai,	—	0	—	60

Le lendemain de l'injection du 19 mai, apparaissent de légères rougeurs prurigineuses à la face interne des cuisses qui persistaient encore le 26 mai. Néanmoins, on lui injecte à cette date, 0 gramme 60 de Novarsénobenzène.

Dès le lendemain, la rougeur s'étend rapidement et se généralise.

7 Juin, La malade entre dans le service du D^r Hudelo, Salle Lugol, à l'Hôpital Saint-Louis. Elle présente une Erythrodermie généralisée.

Les téguments sont le siège d'une rougeur diffuse, sans aucune réserve de peau saine, un Œdème assez notable existe sur-

tout à la face et aux membres inférieurs. Les chevilles, les paupières et les lèvres sont particulièrement tuméfiées.

On note également un épaississement notable des téguments.

La moitié inférieure des jambes et les pieds sont le siège d'un *Erythème purpurique diffus et d'érosions suintantes*.

On est enfin frappé par l'existence de la desquamation, furfuracée par places, foliacée en d'autres, et l'on remarque en particulier de larges soulèvements phlycténoïde aux mains, aux pieds et sur l'abdomen.

9 Juin, Oligurie. Pas d'élévation de température.

La malade est soumise à la cure de Guelpa.

12 Juin, A partir de ce jour, la malade est mise à la Théobromine et aux tisanes lactosées. Régime lacté.

Comme traitement local, on n'emploie que des poudrages au talc.

13 Juin, La rougeur s'est considérablement atténuée, mais cependant on la voit encore surtout aux extrémités : mains et moitié inférieure des avant-bras, pieds et moitié inférieure des jambes.

L'Erythème purpurique des jambes a disparu.

L'Œdème persiste, bien que moins accentué et se voit encore surtout aux chevilles et aux poignets.

Il persiste également un certain degré d'infiltration des téguments.

Ce qui domine actuellement, c'est la desquamation consistant en squames très minces, comme du papier à cigarettes, sauf en certains endroits (poignets par exemple) où elles sont plus épaisses, jaunâtres, véritables squames-croûtes ; ces squames sont minuscules, furfuracées, exceptionnellement foliacées, extrêmement abondante sur la face qui est entièrement recouverte.

Sur le reste du corps, les squames sont plus larges, foliacées, adhérentes soit par leur centre, soit par un bord et flottantes à l'autre extrémité. En certains endroits et principalement aux poignets, elles mettent à nu en tombant des surfaces rose vif légèrement suintantes.

Le prurit, très accentué au début, est actuellement peu marqué.

Les muqueuses restent indemnes.

La malade dégage une odeur fade et fétide.

Il n'existe aucune lésion des Phénères.

Etat bien conservé. Pas de fièvre. Oligurie persistante.

Rien au cœur ni aux poumons.

Réflexes tendineux normaux. Pupilles égales et rétractiles.

Laboratoire : Analyse d'urine (faite par M. Beauxis Lagrave, interne en pharmacie du service) :

Aspect : Trouble.	Réaction :	Acide.
Couleur : Jaune pâle.	Densité :	1011.
Odeur : O.	Volume des 24 heures :	200 ccs.
Dépôt : Blanc abondant.		

Une certaine quantité d'urine a été perdue avec les selles.

Par litre:		Pour le volume apporté :
Chlorures	12 g ^{rms} 04	2 g ^{rms} 40.
Urée	4 g ^{rms} 17	0 g ^{rm} 83.
Phosphates	0 g ^{rm} 93	0 g ^{rm} 18.

Rapport Azoturique : 70 %.

Eléments anormaux :

Sucre	0	Urobiline	0
Albumine (par litre)...	0,25	Chromogène de l'Urobiline.	0
Pigments biliaires....	0	Albumoses et Peptones.....	0
Acides biliaires.....	0	Pus : très abondant.	
P. Scatolique.....	0	Sang :	0
Indoxyl : présence forte.			

Recherche de l'Arsenic : négative.

Sédiment	}	Nombreux débris épithéliaux.
		Pus caractérisé par d'innombrables leucocytes polynucléaires.

14 Juin, Recherche d'Arsenic sur nouvel échantillon d'urine : Négative.

16 Juin, Epreuve de la Glycosurie alimentaire : Négative.

Le gonflement a un pu diminué.

On observe encore quelques plaques suintantes au cou et aux poignets.

Légère blépharo conjonctivite bilatérale. Pas de modification par ailleurs.

Laboratoire : Examen du sang :

Globules Rouges	3.900.000
Globules Blancs	9.200
Polynucléaires Neutrophiles	37 %
— Eosinophiles	28 %

Grands et moyens Mononucléaires.....	9	%
Lymphocytes	25	%
Formes transitionnelles	1	%

17 Juin, *Traitement Externe* : Attouchement des plaques suintantes au nitrate d'argent au centième suivi de poudrage.

Traitement Interne : Urotropine 1 gramme, 50 par jour, boissons lactosées.

Régime : Lait et purées.

L'oligurie a disparu et il s'est produit une véritable crise urinaire.

Les urines, dont la quantité pendant plusieurs jours, n'avait pas atteint ou dépassé un litre atteignent 2 litres par 24 heures.

L'œdème et la rougeur s'effacent, mais la desquamation reste très abondante.

Il persiste en certains endroits de petits placards suintants, principalement au cou.

La température reste toujours normale.

OBSERVATION N° 19.

Lésions eczématiformes. — (Aggravation d'un eczéma préexistant.)

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Service du Docteur Louis FOURNIER, de l'Hôpital Cochin.

Le nommé Emile D..., âgé de 32 ans, entre dans le service le 27 avril 1920, Salle 8, Lit 9.

Il présente une plaque eczémateuse de la grandeur de la main à la face externe de la cuisse.

Il présente également, à son admission, un grand chancre érosif du prépuce, une réaction ganglionnaire bi-inguinale, et une roséole érythémato-papuleuse.

La recherche du Tréponème à l'ultra microscope est négative.

Le traitement est décidé et il reçoit :

1920.

29 Avril, Novarsénobenzène	0	gramme	30
4 Mai, —	0	—	45

10 Mai, Il se plaint et montre des *lésions eczématiformes* sur les deux mains et en même temps sur la face externe de la cuisse droite.

Au début du traitement une plaque eczémateuse préexistait sur la face externe de la cuisse droite et s'était manifestée la première fois en 1917, il y a donc trois ans. Mais aujourd'hui cet eczéma semble aggravé, il s'étend rapidement, il est devenu très prurigineux, sa surface suinte, donne une sérosité poisseuse et citrine et se couvre de croûtes.

Etat général :

Assez mauvais.

Troubles gastrointestinaux. La langue est suburrale.

La constipation est habituelle et persistante.

A la palpation, on sent nettement le colon descendant qui est, en même temps très sensible à la pression.

Il présente également un point épigastrique douloureux.

Après chacun de ses repas, D... se plaint de sensations de pesanteur s'accompagnant fréquemment de douleurs lombaires, de « bouffées de chaleur » et de somnolence.

Laboratoire :

L'urine ne présente pas d'albumine, mais contient une quantité notable d'Indol et de Scatol.

Traitement :

Le malade reçoit une purgation légère ; sur les lésions eczémateuses : pansements à l'eau de Bourget.

19 Mai, On constate une amélioration notable.

24 Mai, Novarsénobenzène 0 gramme 30

Cette injection n'est suivie d'aucune réaction.

26 Mai, Le malade demande à sortir et viendra à la Polyclinique pour terminer sa série d'injections de Novarsénobenzène.

OBSERVATION N° 20.

Dermite eczématiforme. — Prurit. — Erythème. —
Œdème localisé. — Eruption papuleuse prurigineuse. —
Abcès multiples. — Pyodermite.

OBSERVATION INÉDITE. — Cas du Service du Docteur Louis FOURNIER, de l'Hôpital Cochin.

Le nommé Pierre J..., âgé de 53 ans, entre dans le service, le 20 avril 1920, Salle 7, Lit 13.

Il présente, à son admission, une *Dermite eczématiforme* généralisée accompagnée de signes généraux.

Jusqu'en février 1920, il dit avoir toujours été en bonne santé. A cette date apparaissent quelques troubles de l'audition et des épistaxis qui le dirigèrent à la consultation de l'Hôpital Lariboisière où il est admis et où il entre dans le service du Dr Garnier.

Son Wasserman est positif et il subit une série de six piqûres de Novarsénobenzène.

Quinze jours après la dernière piqûre apparaissent soudainement :

1° du *Prurit* généralisé, intense, plus marqué au bras et dans la région dorsale ;

2° de « *petites plaques* » rouges, s'agrandissant rapidement.

Aussi le malade se purge.

Cela n'amène aucun soulagement, au contraire.

L'état local et l'état général s'aggravent rapidement et deux jours plus tard il présente un ensemble de signes locaux et généraux très caractéristiques.

1920.

20 Avril, Entre dans le service.

Signes généraux :

Température 38° 5 centigrade. Pouls 110. Son état semble grave, il a l'air fatigué, répond péniblement ; il ne peut pas dormir, mais reste somnolent et comme hébété.

Délire léger. Carphologie.

Signes locaux :

De vastes placards d'eczéma, couverts de croûtes suintantes, occupent : le front, les joues, la région rétroauriculaire droite, le tronc et les membres.

Entre ces placards d'eczéma on note de l'Erythème.

On note également de l'œdème des pieds.

Laboratoire :

L'urine ne présente pas d'Albumine, mais elle contient des quantités notables d'Indol et de Scatol.

Traitement :

Pansements au Glycérolé d'Amion stérile. Hyposulfite de soude 6 grammes par jour.

Régime lacto-vegetarien.

22 Avril. Les abcès d'acromion et de l'os iliaque s'absorbent. Croissance des papules des fesses, du sacrum, du thorax, du cou, et du coude rapidement vers la suppuration.

23 Avril. Apparition dans la fosse iliaque d'une éruption inflammatoire se localisant mal.

25 Avril.

Cette collection est incisée.

Une nouvelle éruption se développe dans la fosse iliaque fémorale gauche : elle est incisée également.

Traitement :

Le malade prend sur la bouche un comprimé de 0,25 grammes toutes les heures par jour d'autovaccin staphylococcique.

28 Avril. De nouveaux abcès font leur apparition, dont l'un, au niveau du sacrum et des fesses semble particulièrement inquiétant.

L'état général s'améliore cependant un peu, la température restant assez élevée.

Le prurit étant moins intense, le malade dort un peu.

30 Avril.

La face commence à se nettoyer.

L'éruption de la face et du coude se résorbe. Les lésions cutanées sont en voie de guérison avancée.

Les lésions qui persistent sont plus isolées les unes des autres, ont un aspect furonculaire, anthracôide avec de larges intervalles de peau saine.

1^{er} Mai. L'amélioration persiste et s'accroît.

On commence à alimenter le malade. Régime lacto-vegetarien achloruré.

5 Mai. L'amélioration de l'état local et général est considérable.

Presque toutes les lésions sont desséchées et les croûtes commencent à se détacher.

Les mains et les pieds présentent des squames secs, épaisses et très dures.

10 Mai. Quelques points de l'eczéma subsistent.

Les téguments sont presque complètement nettoyés.

L'état général est bon.

Laboratoire :

L'urine ne présente pas d'Albumine, mais elle donne encore une réaction assez forte d'Indol et de Scatol.

Traitement :

Le malade continue à prendre le vaccin par la bouche.

16 Mai, Le nommé Pierre J... est guéri.

Il demande à sortir.

CONCLUSIONS

I.

Depuis l'introduction de la Médication Arsénoïque en thérapeutique antisyphilitique, en 1910, de nombreux accidents muqueux et cutanés ont suivi l'emploi de cette médication.

II.

Ces accidents cutanés ont revêtu des formes extrêmement diverses non seulement dans leur objectivité mais aussi dans leur gravité.

Au point de vue du pronostic et de l'opportunité de la continuation de la Médication Arsénoïque on peut les diviser en deux groupes, à savoir :

1° Les accidents cutanés précoces, éphémères, à évolution rapide.

2° Les accidents cutanés tardifs, persistants, à évolution généralement lente.

Les *Accidents cutanés précoces*, représentés surtout par les Erythèmes passagers, comportent dans la grande majorité des cas, un pronostic favorable et ne sont pas une contrindication absolue à la continuation ou à la reprise de la médication Arsénoïque.

Au contraire, les *Accidents tardifs*, le plus souvent des Erythrodermies, présentent des caractères de haute gravité et sont d'un pronostic très assombri et parfois fatal. Ils sont une contrindication absolue et définitive à la continuation de toute médication par les Arsénos.

III.

La Pathégénie est loin d'être éclaircie mais nous pensons que l'on a trop souvent oublié les explications simples pour en chercher de complexes.

Dans certains cas c'est l'échantillon qui est coupable comme le prouvent les accidents nombreux qui surviennent à la charge d'une même série.

Dans d'autres cas c'est le malade qui est intolérant, ou dont les organes d'élimination fonctionnant mal sont responsables d'une accumulation médicamenteuse avec Arsénicisme consécutif.

IV.

Les Accidents cutanés de la Médication Arsénoïque nous semblent donc résulter, dans la très grande majorité des cas, d'une Intoxication Arsénicale.

Il y a cependant lieu de remarquer que, si, en général, les éruptions de l'Arsénicisme et les éruptions consécutives à l'emploi des Arsénos sont très superposables, elles diffèrent cependant par un point capital : la fréquence, toute relative d'ailleurs, des Kératodermies et des Mélanodermies dans l'Arsénicisme et leur rareté dans les accidents provoqués par les Arsénos.

V.

Il est possible, sinon de supprimer, tout au moins de

réduire considérablement la fréquence et de diminuer la sévérité des Accidents cutanés provoqués par les Arsénos.

A cet effet, la Prophylaxie prend la première place :

- 1° la qualité de l'Arséno et l'essai de la toxicité de chaque échantillon ;
- 2° l'état du Rein et des Appareils complémentaires d'élimination ;
- 3° l'état du Foie ;
- 4° l'état du Tube digestif (Fermentations Intestinales avec Autointoxication, Indicanurie, etc...);
- 5° les réactions antérieures du malade, non seulement aux Médications Arsénicales, mais encore à toutes les médications qu'il aura suivies ;

sont les points principaux dans lesquels le Médecin devra chercher la lumière qui éclairera ses décisions et qui lui fera entrevoir les précautions thérapeutiques qui devront précéder, accompagner ou suivre l'administration des Arsénos.

Et, enfin, l'Excision du « Gros Chancre Induré » pratiquée *pendant* la première injection d'Arséno, permettra d'obtenir les résultats curatifs cherchés avec une dose moindre de Médicaments ce qui tendra, évidemment, à diminuer encore davantage la fréquence des Accidents cutanés consécutifs à l'Arsénothérapie.

FINIS.

VU: *Le Doyen,*
H. ROGER.

VU: *Le Président,*
JEANSELME.

VU et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

1893

Rasch. — Contribution à l'étude des dermatoses d'origine arsenicale. *Annales de dermat. et syph.*, 1893. Tome IV.

1897

Brouardel G. — Etude sur l'arsenicisme. *Thèse Paris*, 1897.

1901

Berliner. — Ueber schwere Formen von Merkurial exantheme. *Dermat. Zeitschr.*, 1901, p. 13.

1909

Milian. — L'érythème arsenical œdémateux desquamatif. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, Décembre 1909.

1910

Alt. — Das neueste Ehrlich-Hataproëparat gegen Syphilis. *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 561.

Goldbach. — Ueber Spœtreaktion bei Anwendung des Präparates 606. *Berl. klin. Woch.*, 1910, n° 50, p. 2280.

Havas. — Communication des cas traités avec le 606 d'Ehrlich. *Orvosi Hetilap.*, Budapest 1910, n° 35 et 36.

(1) Nous n'avons pas reproduit ici la bibliographie que nous avons donnée au bas de certaines pages dans le cours de votre travail.

- Jeanselme et Bongrand.** — Note sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injection de 606. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1910, p. 476.
- Kren.** — Ueber Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Heilmittel, *Wiener klin. Woch.*, 1910, n° 45.
- Wechselmann.** — Ueber örtliche und allgemeine Ueberempfindlichkeit bei der Anwendung von dioxydiamidoarsenobenzol. *Berl. klin. Woch.*, 1910, p. 2134.
- Werther.** — Meine bisherigen Erfahrungen mit 606. *Münch. med. Woch.*, 1910, p. 2518.

1911

- Auer.** — A note on Salvarsan and acute anaphylaxis. *Journ. exp. med.*, 1911, p. 497.
- Arning.** — 2 cas d'érythèmes graves après Salvarsan. *Aertzl. Verein Hamburg. Sitz. von 11 Avril 1911.*
- Bab.** — Ueber Salvarsan. *Deutsche Aertztezeitung*, 1911, fasc. 12 et 13.
- Bettmann.** — Herpes zoster nach Salvarsaninjektion. *Deutsch. mediz. Woch.*, 1911, n° 1, p. 13-15.
- Buschke.** — Klinische und experimentelle Beobachtungen über Syphilis maligna nebst einigen Bemerkungen über 606. *Berl. klin. Woch.*, 1^{er} Janvier 1911, p. 6.
- Ehrlich.** — Pro und contra Salvarsan. *Wiener. med. Woch.*, 1911, n° 1.
- Fisischella.** — Tossidermie consecutive ad iniezioni di Salvarsan. *Riforma medica*, 1911, p. 569.
- Fox et Trimble.** — Eight month's experience with Salvarsan at the New York skin and cancer hospital. *J. of am. med. assoc.*, 1911, p. 1675.
- Frühwald.** — Ueber medikamentöse Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 2109.
- Goldenberg et Kaliski.** — Personal experience with the use of Salvarsan in the treatment of syphilis. *The amer. journ. of med. Sc.*, 1911, p. 44 et 485.
- Hoffmann.** — Spätexantheme nach Salvarsan. *Deutsch. med. Woch.*, 1911, p. 2057.

- Heuck.** — Ueber Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 2451.
- Hutchinson.** — Salvarsan and arsenic cancer. *Brit. med. journ.*, 1911, 29 avril.
- Jadassohn.** — Unsere Erfahrungen mit 606. *Deutsche med. Woch.*, 1911, p. 2057.
- Leredde et Kuehnemann.** — Les accidents du 606 et leurs causes. Statistique de 468 injections intraveineuses. *Bulletin Soc. franç. de derm. et syph.*, 1911.
- Lévy-Bing et Duræux.** — Les injections intraveineuses d'arsénobenzol d'Ehrlich. *Ann. des mal. vénér.*, 1911, p. 489.
- Meyer.** — Arsenzoster nach intravenöser Salvarsaninjektion. *Mediz. Klin.*, 1911, p. 106.
- Mucha.** — Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. *Wiener klin. Woch.*, 1911, p. 466.
- Nonell.** — Brote multiple de herpes consecutivo á una inyeccion intravenosa de Salvarsan. *Actos dermosifilograficas*, 1911. III, n° 5, p. 469.
- Ravaut et Weissenbach.** — Phénomènes d'intolérance rappelant le choc anaphylactique chez un malade ayant reçu quatre injections d'arsénobenzol. *Gaz. des hôp.*, 1911, p. 255.
- Sieskind.** — Résultats de 375 cas de syphilis traités par la préparation d'Ehrlich Hata. *Berl. klin. Woch.*, 1911.
- Serrano et Sainz de Aja.** — Zona consecutivo al Salvarsan. Société espagnole de Dermatologie et Syphiligraphie, Juin-Juillet 1911. *Actas dermosifilograficas*, III, n° 5, p. 467.
- Sutton.** — Œdème localisé dans la région lombaire, consécutif à l'emploi du Salvarsan. *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 1911, p. 344.
- Thibierge G.** — Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées survenus à la suite de la 2^e injection d'une faible dose de Salvarsan. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, 1911, 24 Novembre.
- Tomasczewski.** — Zusammenfassende Uebersicht der Salvarsanbehandlung der Syphilis. *Beifeht. zur mediz. Klinik.*, 1911, p. 12 cahier I.
- Voss.** — Intoxication aiguë grave après Salvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1911, p. 2.336.

Yakimoff et Kal Yakimowa. — Rôle des microbes sur l'action du Salvarsan. *Russky Wratch.*, 1911, n° 4.

1912

Brauer. — Zur Kenntniss der Salvarsandermatosen. *Dermat. Zeitschr.*, 1912, p. 800.

Brocq, Fernet et Françon. — Statistique des cas de syphilis traités par le Néosalvarsan. *Ann. de dermat.*, 1912, p. 375.

Brodfield. — Medikamentöse chronische Arsenvergiftung bei einem Lueskranken. *Med. Klin.*, 1912, p. 2070.

Darier et Libert. — A propos du Néosalvarsan. *Ann. de dermat.*, 1912, p. 382.

Duhot. — *Revue belge d'urologie et de dermatologie.* Avril 1912.

Emery. — Du rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée. *Annales de dermat. et syph.*, 1912, p. 277.

Goubeau. — Accidents tardifs consécutifs à un traitement par le Néosalvarsan aggravés par des applications de pâte à l'oxyde de zinc. Mort. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1912, p. 549.

Grön. — Melanodermie after Salvarsaninjektion. *Norsk. mag. f. Lægevidensk.* Kristiania, 1912, p. 543, cité par *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 986.

Guénot. — Contribution à l'étude de l'arsénobenzol 606. *Thèse Paris*, 1912.

Hudelo, Monlaur et Bodineau. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néosalvarsan. *Bull. Soc. fr. dermat. et syph.*, 1912, p. 278.

Iwaschenzow. — Ueber anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 806.

Kall. — Erfahrungen mit Neosalvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 1710.

Kannengiesser. — Bisherige Ergebnisse unserer Salvarsanbehandlung. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 1225.

Klingmüller. — Unsere bisherigen Erfahrungen mit Salvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 2148.

Leredde. — Les accidents du Néosalvarsan. Technique et dosage des injections. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 1912, p. 428.

- Lesné et Dreyfus.** — Accidents dus au 606 et anaphylaxie. *C. R. Soc. de Biologie*, 1912, 17 février.
- Lévy.** — Un cas de mort à la suite d'injections de Néosalvarsan. *Ann. des mal. vénér.*, 1912, p. 716.
- Lier.** — Ueber zwei Fälle hartnäckiger Urtikaria nach Salvarsaninjektionen. *Wiener med. Woch.*, 1912, n° 46.
- Milian.** — Les intolérants du 606. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1912, p. 520.
- Morel et Mouriquand.** — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au Salvarsan. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1912, p. 402.
- Portner.** — Erythème scarlatiniforme à la suite d'une injection de 0 gr. 40 de Salvarsan. *Dermat. Woch.*, 24 août 1912, n° 34, p. 1064.
- Queyrat.** — Un an de pratique de l'arsénobenzol. *Bull. Soc. fr. dermat. et syph.*, 1912, p. 2.
- Ravaut.** — Sur un type spécial d'accidents nerveux et cutanés survenant brusquement de 3 à 5 jours après la seconde injection de 606 ; leurs rapports avec l'anaphylaxie. *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris*, 1912, p. 365.
- Schreiber.** — *Soc. méd. de Magdebourg*, 30 Mars 1912.
— Ueber Neosalvarsan. *Münch. med. Woch.*, 1912, p. 905.
- Simon.** — Ueber Nebenwirkungen des Neosalvarsans. *Münch. med. Woch.*, 1912, n° 43.
- Stühmer.** — Klinike Erfahrungen mit Neosalvarsan. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 983.
- Stümpke et Bruckmann.** — Zur toxischen Wirkung des Salvarsans. *Berl. klin. Woch.*, 1912, p. 303.
- Swift.** — Anaphylaxis to Salvarsan. *Journ. of the amer. med. Assoc.*, 5 Octobre 1912, p. 235.
- Vogel.** — Ein Fall von starckem Juckreiz an Handtellern und Fusssohlen im Ausschluss an eine Salvarninjektion. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 762.
- Watanabe et Fujitani.** — *Annales japonaises de dermat. et urol.*, cité par *Dermat. Woch.*, 1912, p. 37.
- Wechselmann.** — Ueber die « anaphylactoiden Erscheinungen » bei wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, p. 1174.

Wolff. — Contribution au traitement de la syphilis par le Néosalvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 1706.

Zieler. — Zur Frage der Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan. *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 1641.

1913

Bayly. — The dangers and complications of Salvarsan treatment. *Lancet*, 24 Mai 1913, p. 1443.

Bulliard. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de Néosalvarsan. *Ann. de dermat. et syph.*, 1913, p. 468.

Degorce. — Dermite arsenicale généralisée consécutive à des injections de Salvarsan. *Bull. Soc. méd. chir. Indo-Chine*, 1913, p. 439.

Hata. — On Salvarsan treatment in Japan. *Communic. au 17^e Congrès internat. de méd. de Londres*, 1913, série XIII, 2^e partie, p. 259.

Jeanseime. — Du traitement de la Syphilis par le 606. *Monographies Cliniques*, N^o 72, 1913.

Leredde. — Etude sur le diagnostic et le traitement de la syphilis. Stratégie et tactique, 1913.

Obermiller. — Etude critique sur les effets toxiques du Salvarsan et du Néosalvarsan. Causes des effets toxiques. Traduit de l'allemand, par le Dr G. Huguel. *Ann. des Maladies vénériennes*, 1913, p. 434.

Sambuc. — Accidents graves d'arsenicisme à la suite d'injection de Néosalvarsan. *Bull. de la Soc. méd. chir. de l'Indo-Chine*, 1913, p. 379.

Schœnberger. — Die Behandlung der syphilis mit Salvarsan. *Med. Klin.*, 1913, n^o 17.

Vignolo-Lutati. — Contributo allo studio delle reazioni consecutive alle iniezioni endovenose di Neosalvarsan (tossicodermia arsenicale pemphigoïde). *Giorn. ital. d. mal. vener.*, 1913, XLVIII, p. 130.

1914

Bernard. — L'insuffisance surrénale et les intoxications par le Salvarsan. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1914, XXXVIII, 155.

Emery. — Traitement abortif de la syphilis. Vigot. 1914.

Florand. — *Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1914.

Latham. — Exfoliative dermatitis due to arsphenamin. *J. of amer. med. Assoc.*, 1914, p. 608.

- Leredde.** — Les accidents du Salvarsan. Mécanisme et prophylaxie. *Journal des Praticiens*, 1914, p. 481.
- Nakano.** — 2 cas d'exanthèmes salvarsaniques. *Annales japonaises de dermat. et urol.*, Août, p. 791.
- Nicolas et Moutot.** — Trois ans d'arsénothérapie anti-syphilitique. *Ann. de dermat.* 1914, p. 391 et suiv.
- Oettinger.** — Herpes zoster und Herpes zoster gangrenosus. *Dermat. zeitschr.*, 1914, p. 781.
- Pernet.** — Case of double primary chancres of the lips and neosalvarsan erythema toxicum. *P. S. of. L. Dermatological Section*, 16 Avril 1914, p. 177.
- Queyrat.** — Salvarsan et Néosalvarsan. De quelques réactions du foie consécutives à leur injection. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1914, p. 299.
- Riebes.** — Ueber die Verarbeitung des Salvarsans und Neosalvarsans im Organismus. *Arch. f. Dermat.*, 1914. Tome CXVIII, p. 757.
- Sergent.** — La débilité surrénale et les accidents consécutifs aux injections de Salvarsan. *Soc. méd. hôp., Paris*, 1914, XXXVII. p. 312.
- Thomas et Moorhead.** — Severe cutaneous eruptions following neosalvarsan. Report of 2 cases. *J. amer. med. assoc.*, 1914, p. 608.

1915

- Philip.** — Arsenkeratose nach Salvarsaninjektion. *Münch. med. Woch.*, 1915, p. 1248.
- Renault Al., Fournier et Guénot.** — 550 cas de syphilis traités par un composé organique d'arsenic, de bromure d'argent et d'antimoine. *C. R. Acad. des Sciences*, 1915, p. 685.
- Wechselmann.** — Confusion entre les exanthèmes mercuriels et salvarsaniques. *Münch. med. Woch.*, 5 Octobre 1915.

1916

- Bine.** — Exfoliative dermatitis following neosalvarsan injections. *Boston M. and. S. J.*, 1916, p. 96.
- Brandweiner.** — Quecksilber oder Salvarsandermatitis. *Wiener klin. Woch.*, 1916, p. 290.

- Danysz.** — Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsénobenzol et les crises anaphylactiques. *C. R. Acad. des Sc.*, 1916, p. 246.
— Les causes de l'intolérance aux arsénobenzènes et les moyens de les éviter. *C. R. Acad. des Sc.*, 1916, p. 535.
- Didry.** — Dermate exfoliatrice généralisée consécutive à des injections de 606. *Ann. d. mal. vénér.*, 1916, p. 723.
- Greenberg.** — Pemphigus foliacé d'origine néosalvarsanique. *Thèse Lyon*, 1916.
- Neisser.** — A propos de la confusion entre les exathèmes hydrargyriques et salvarsaniques. *Münch. med. Woch.*, Janvier 1916, p. 122.
- Philip.** — Arsenkeratose oder Quecksilberexanthem? *Münch. med. Woch.*, 1916, p. 231.

1917

- Blum Paul.** — Syphilis non guérie par le 606 : folliculites staphylococciques et furoculose secondaire. *Ann. d. mal. vén.*, 1917, p. 748.
- Danysz.** — L'antiluargol. *C. R. Acad. des Sc.*, 26 Mars 1917.
— Les propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes, leur transformation dans l'organisme. *Ann. Inst. Pasteur*, 1917, p. 114.
- Milian.** — Arsénobenzol, érythèmes et rubéole. *Paris médical*, 1917, p. 135.

1918

- Goldfarb.** — Zwei Fälle von Salvarsandermatitis. *Dermat. Zeitschr.*, 1918, p. 262.
- Jackson et Smith.** — *J. Pharmacol. and. Exper. Therapy.*, 1918, p. 221.
- Lacapère.** — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux. Masson 1918.
- Nussbaum.** — Erythema scarlatiniforme nach Salvarsaninjektion. *Deutsch. med. Woch.*, 1918, p. 468.
- Périn L.** — Contribution à l'étude de la médication arsenicale de la Syphilis. *Thèse Paris*, 1918.

Petges, Gratiot et Cottu. — Accidents dus au Néoarsénobenzol. *Journ. méd. Bordeaux*, 1918, p. 293.

Sicard et Roger. — Intoxication arsénicale chronique après arsénobenzothérapie intensive. *Bull. et Mém. Soc. des hôp. de Paris*, 22 Février 1918.

1919

Bartet. — Urticaire consécutive à des injections de novarsénobenzol. *Ann. de dermat.*, 1919, p. 471.

Goldenberg et Chargin. — Dermatitis medicamentosa (arsphenamin) with pigmentation. *N. Y. Acad. of med.*, séance du 5 Mai 1919 relatée dans *J. of cut. diseases*, 1919, p. 621.

Labbé M. et Langlois S. — Purpura hémorragique aigu par intoxication arsenicale. *Soc. méd. hôp. Paris*, 31 juillet 1919, p. 786.

Lau. — Dermatitis exfoliativa following administration of arsphenamin. *N. Y. Academy of medicine, session du 7 janvier 1919*, relatée dans *J. of cut. dis.*, 1919, p. 403.

Ledermann. — *Zeitschr. für Dermatologie*, Bd. 18. p. 375.

Léonard. — Valeur comparée des injections de novarsénobenzol Billon par voie intraveineuse et par voie intramusculaire. *Lancet*, 30 août 1919.

Lévy-Bing, Lehnhoff-Wild et Gerbay. — Un nouveau composé arsenical, le sulfarsénol. *Ann. des mal. vénér.*, 1919, p. 520.

Queyrat. — *Bull. Soc. dermat. et syph.*, 8 Mai 1919.

Thibierge et Mercier. — Taches érythémato-pigmentées à répétition « in situ », à la suite d'injection de novarsénobenzol. *Bull. Soc. fr. de dermat. et syph.*, 1919, p. 93.

1920

Boutelier. — Les Accidents cutanés des Arsénobenzènes. *Thèse, Paris*, 1920.

Emery et Morin. — Arsénobenzènes et anaphylaxie. *Presse Médicale*, Janvier 1920, p. 81.

Hudelo et Rabut. — Erythrodermie arsenicale avec œdème, consécutive à l'emploi de Sulfarsénol. *Bull. Soc. fr. derm. et syphilis*, Mai 1920.

Pelon. — Deux cas d'érythrodermie exfoliante consécutifs à l'emploi de l'arsenobenzol. *Bull. Soc. dermat. et syph.*, Mars 1920.

Ravaut. — L'importance des traitements internes en dermatologie. *Presse Médicale*, 28 I, 1920, p. 73.

Schamberg et Al. — Laboratory and clinical studies bearing on the causes of the reactions following intravenous injections of arsphe-
namin and neoarsphenamin. *Arch. f. Dermat. and Syphilology*.
Mars 1920, p. 235.

TABLE DES MATIÈRES

Voir le plan incorporé dans l'Introduction, page 12.
